

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

## **Воспалительные заболевания кишечника**

**Учебно-методическое пособие  
к практическим занятиям и самостоятельной подготовке  
по внутренним болезням**

**для студентов IV – VI курсов лечебного,  
педиатрического факультетов и факультета иностранных учащихся**

**Санкт-Петербург**

**2014**

**Авторы:**

**Профессор кафедры госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад.**

**И.П.Павлова, доктор медицинских наук В.И. Немцов**

**Доцент кафедры госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,**

**доктор медицинских наук Р.А. Александрова**

**Ассистент кафедры госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад.**

**И.П.Павлова, кандидат медицинских наук В.Г. Волковойнова**

**Ассистент кафедры госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад.**

**И.П.Павлова, кандидат медицинских наук Л.Ю. Долинина**

**Рецензент:**

**Заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины)**

**ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, доктор медицинских наук Н.Л.Шапорова**

**К** воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) относятся две нозологические формы: язвенный колит (ЯК), или неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). В последнее время обсуждается вопрос целесообразности выделения третьей нозологической формы – недифференцированного неспецифического колита, который иногда рассматривается как самостоятельная (новая) форма заболевания кишечника, а иногда трактуется как фаза трансформации ЯК в БК (пример весьма агрессивного патоморфоза ЯК). В последние годы отмечается также и два других направления патоморфоза ВЗК, которые, в частности, заключаются в том, что растет количество заболевающих в детском возрасте, а также эти заболевания стали чаще первично выявляться у пожилых больных.

Заболеваемость (первичная заболеваемость): ЯК – 4-10 на 100.000 населения, БК - 2- 4 на 100.000 населения. Встречаемость (количество больных): ЯК – 40-150 на 100.000 населения, БК - 20-150 на 100.000 населения

***Продолжительность изучения темы: 4 часа.***

### **Цель занятия**

Изучить этиологию, патогенез, особенности клинического течения, а также основные принципы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника – ЯК и БК.

### ***Студент должен знать:***

- анатомические и физиологические особенности строения пищеварительного тракта

- классификацию воспалительных заболеваний кишечника
- определение понятий: «язвенный колит» и «болезнь Крона»
- возможные причины развития ВЗК
- патогенез язвенного колита
- патогенез болезни Крона
- клиническую картину ЯК
- клиническую картину БК
- основные методы диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК
- методы лечения ВЗК

***Студент должен уметь:***

- целенаправленно проводить опрос пациента (со сбором жалоб и анамнеза заболевания и жизни) с патологией кишечника
- выполнять объективное обследование (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация) больного с патологией кишечника
- объяснять определенные особенности различных диагностических методов при диагностике ВЗК
- самостоятельно формировать представление о больном
- правильно оценивать результаты лабораторных и инструментальных данных
- оценивая данные жалоб, анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального исследований, формулировать развернутый диагноз и назначать необходимую терапию.

***Задания для самоподготовки:***

1. Дать краткую характеристику анатомии, физиологии пищеварительного

тракта

2. Перечислить нозологические формы, включенные в понятие «Воспалительные заболевания кишечника».
  3. Дать определение понятиям: «язвенный колит» и «болезнь Крона»
  4. В чем отличие клинической картины ЯК и БК?
  5. Основные методы диагностики ВЗК
  6. Чем обусловлена актуальность своевременной диагностики ВЗК?
  7. Этиология ВЗК
  8. Назовите факторы, способствующие возникновению ВЗК
  9. Патогенез ВЗК
  10. Какова роль кишечного дисбиоза в патогенезе ВЗК?
  11. В чем отличие клинической картины ЯК и БК?
  12. Назовите осложнения ЯК
  13. Назовите осложнения БК.
  14. Назовите необходимые лабораторные и инструментальные методы исследования, применяемые для диагностики ВЗК
  15. Назовите основные методы лечения ВЗК
  16. Назовите основные группы лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВЗК.
  17. Что такое «стероидозависимость» и «стероидорезистентность» по отношению к больным ЯК и БК?
  18. Какие показания к назначению биологической терапии ВЗК?
- Решите контрольные тесты и ситуационные задачи (см. приложение)

## *Материал для самоподготовки студентов*

### **Этиология и патогенез ВЗК**

Этиология ВЗК неизвестна, но в последнее время большое внимание уделяется роли генетических факторов. Имеет место полигенный характер наследования – речь идет о генах хромосом 3, 7, 12 и 16. Определенную роль могут играть гены HLA B40, DR3, DR5, DQ2, DR1\*3, CV4. Выявлен также полиморфизм Ala893 гена множественной лекарственной резистентности (MDR1) и мутация IBD5 и CARD15 (NOD2) на 16-ой хромосоме. Белок NOD2 принимает участие в формировании эпителиального защитного барьера, и мутация соответствующего гена приводит к снижению синтеза дефенсинов. Два основных дефенсина (HD 5, HD 6) выделяются клетками Панета (секреторными эпителиальными клетками на дне кишечных крипт). Нарушение синтеза дефенсинов может привести к нарушению барьерной функции кишечника и к пенетрации интестинальных бактерий из состава даже не измененной микробиоты в клетки слизистой оболочки, что вызывает ответную воспалительную реакцию. Мутации гена CARD15 (NOD2) чаще встречаются у больных БК и ассоциируются с развитием терминального илеита, в итоге осложняющегося стенозированием. Имеются определенные данные о преимущественной роли гена HLA B40 у лиц, заболевших в пожилом возрасте, в отличие от генов HLA DR5 и CV4, значимых у заболевших в молодом возрасте. Имеются данные о том, что продукты вышеназванных генов принимают участие в регуляции адаптивного иммунитета, а также в процессах синтеза биологически активных веществ. Выявлены семейные случаи заболевания ВЗК- родственники I линии родства имеют риск

развития ЯК в 8-10 раз выше, а БК - в 10-35 раз выше, чем в общей популяции. Определенную роль могут играть также хронический стресс, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), диеты (консерванты, рафинированные продукты, дефицит балластных веществ) загрязнение окружающей среды и аппендэктомия. Выявлена зависимость от курения (положительная связь при БК, отрицательная – у больных ЯК). Обсуждается связь с различными инфекционными агентами. Особое внимание привлекают вирусы группы герпеса (ЯК) и вирус кори (БК), а также бактериальные агенты – хламидии, листерии, псевдомонасы, паратуберкулезные микобактерии (БК) и некоторые штаммы кишечной палочки (ЯК). В последнее время установлена важная роль индигенной микрофлоры в развитии ВЗК – возникновение дисбиоза кишечника. При этом формируется менее богатый состав комменсалов и происходит увеличение мукозо-ассоциированной флоры – уменьшается количество представителей филой Bacteroidetes и филой Firmicutes, которые обладают противовоспалительной активностью, и увеличивается количество представителей филой Enterobacteriaceae (в частности – *E. coli* – причем ее инвазивных штаммов). Среди возможных причины дисбиоза у больных ЯК и БК могут быть названы: колонизация кишечника патогенной микрофлорой, срыв иммунологической толерантности к собственной микрофлоре, комбинация этих причин. Возникновение дисбиоза кишечника приводит к активизации клеток воспаления (кишечных макрофагов, лейкоцитов), выделению свободных радикалов, и следовательно, - к окислительному стрессу. Активируются также иммунокомпетентные клетки и в итоге выделяются различные

провоспалительные цитокины (TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B, интерлейкины (ИЛ-9, ИЛ-6, ИЛ-1b), лейкотриены, молекулы адгезии и другие БАВ).

У больных ЯК чаще происходит активизация Th2 лимфоцитов и НКТ (натуральных киллеров) и повышается выделение ИЛ-4 и ИЛ-13 при недостаточности супрессорной функции регуляторных Т-клеток и их цитокинов (TGF $\beta$  и ИЛ-10), а у больных БК чаще активируются Th1 и Th17 лимфоциты с повышенным выделением ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 и гамма-интерферона. Кишечная микрофлора регулирует не только пути дифференцировки Т-лимфоцитов, но также баланс между про- и анти- воспалительными цитокинами.

Увеличение синтеза провоспалительных цитокинов коррелирует со снижением синтеза сахаролитической микрофлорой кишечника короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в частности – бутирата (масляной кислоты). Все КЖК играют большую роль в обеспечении нормальной функции не только кишечника, но и всего организма. В частности, бутират является энергетическим субстратом для колоноцитов и субстратом для синтеза липидов клеточных мембран кишечного эпителия, способствует формированию защитного барьера и регулирует проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, тормозит окислительный стресс, оказывает противовоспалительное действие и осуществляет превенцию колоректального канцерогенеза.

Таким образом, сочетание дисбаланса нормальной и агрессивной микрофлоры кишечника и нарушения эпителиальной проницаемости приводит к нарушению распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур так называемых Toll-like рецепторов (TLR). На эти рецепторы адсорбируются



бактерии. В норме эпителий слизистой оболочки толстой кишки находится в тесной и постоянной взаимосвязи с мириадами микробов и продуктами их метаболизма, фактически, образуя единый морфологический и функциональный орган. При аномалии TLR и дефиците дефенсинов активируются Th2 (ЯК) или Th1 и Th17 (БК) и происходит деструкция слизистой оболочки кишечника из-за действия основных провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , NF $\kappa$ B, ИЛ-9, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ).

### **Язвенный колит (ЯК)**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ – заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, которое характеризуется диффузным характером воспаления слизистой оболочки с постепенным распространением процесса вверх начиная с проктосигмоидного отдела кишечника. Классический возраст начала ЯК – 20-45 лет однако в последнее время участились случаи заболеваемости в пожилом возрасте, и сейчас выделяют два возрастных пика заболеваемости – 15-30 и 50-70 лет.

ЯК классифицируют:

1) по протяженности:

- дистальное поражение (проктит)
- левосторонний колит (включая проктосигмоидит)
- тотальный колит

2) по характеру течения:

- острый (с фульминантным началом; с постепенным началом)
- рецидивирующая форма (частые или редкие рецидивы)
- непрерывное течение (ремиссии нет на протяжении 6 месяцев)

3) по тяжести течения

4) по степени активности

Клиническая симптоматика ЯК складывается из совокупности кишечных и внекишечных симптомов.

Кишечные симптомы:

- понос (в тяжелых случаях – до 30 раз в сутки), содержащий макроскопически видимые примеси крови и слизи (более 90% больных)
- боли в животе (47% больных)
- тенезмы
- боли при пальпации кишечника, особенно в левом нижнем отделе брюшной полости

Внекишечные симптомы – около 50% больных (реже, чем при БК):

1) Аутоиммунные, связанные с активностью ЯК:

- артрит (артралгия)
- узловатая эритема
- гангренозная пиодермия
- поражение глаз (иридоциклит, увеит, эписклерит)
- афтозный стоматит
- тубулопатии (канальцевая протеинурия - альфа-1 микроглобулин, N-ацетил-бета-D-глюкозоаминидаза)

2) Аутоиммунные, не связанные с активностью ЯК:

- первичный склерозирующий холангит

- ревматоидный артрит (серонегативный)
- анкилозирующий спондилоартрит
- сакроилеит
- псориаз

3) Внекишечные проявления, связанные с воспалением, метаболическими нарушениями и лекарственным воздействием, в частности, интоксикационный синдром (лихорадка).

ОСЛОЖНЕНИЯ ЯК. К осложнениям ЯК относятся:

- перфорация кишки и перитонит
- токсический мегаколон
- кровотечение из толстой кишки
- рак толстой кишки (риск возрастает в 6-15 раз, особенно после 10-ти летней продолжительности болезни)

Выделяют три степени тяжести течения обострений ЯК (таблица 1):

**Таблица 1.**

<b>Признак</b>	<b>Легкое течение</b>	<b>Средняя степень тяжести</b>	<b>Тяжелое течение</b>
Частота и характер стула	≤ 4 раз в сутки, либо оформленный либо кашицеобразный, с примесью слизи и крови.	≤8 раз в сутки, значительная примесь гноя, крови, слизи, боли в животе	>10 раз в сутки, может выделяться алая кровь без кала, слизь и гной в большом

			количестве
Кровотечение	Слабое	Профузное	Непрерывное
Лихорадка	Отсутствует	Фебрильная, до 38 С	Высокая лихорадка, до 39С, общая интоксикация
Потеря массы тела	Нет	До 10 кг за последние 1-2 месяца	>10 кг за месяц
Гемоглобин	>100 г/л	≤ 100 г/л	≤ 80 г/л
СОЭ	< 30 мм/ч	≥30 мм/ч	≥50 мм/ч
Альбумин	Норма	30-40 г/л	>30 г/л
Эндоскопическая картина	Отек, гиперемия слизистой, контактная кровооточивость, ослабление сосудистого рисунка	Поверхностные язвы, псевдополипоз, контактная и спонтанная кровооточивость	Гной, спонтанные кровоотечения, множественные изъязвления

## ДИАГНОСТИКА ЯК

Учитывается клиническая картина с сочетанием кишечных и внекишечных симптомов болезни. Проводится инструментальное обследование больных.

Типичная рентгенологическая картина:

- слизистая оболочка покрыта грануляциями («спикулы»)
- изъязвления («пуговичне язвы»)
- псевдополипы
- потеря гаустрации (феномен «садового шланга»)

Обязательным является тотальная фиброколоноскопия (ФКС) с биопсией в каждом пораженном участке толстого кишечника. Типичная эндоскопическая картина:

- покраснения и зернистость слизистой оболочки
- утрата сосудистого рисунка
- ранимость слизистой оболочки при контакте, петехии, кровоточивость
- плоские, сливные изъязвления слизистой оболочки
- псевдополипы воспалительного происхождения (вид «булыжной мостовой»)
- непрерывное распространение процесса от прямой кишки проксимально

Типичная гистологическая картина:

- непрерывная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, ограниченное слизистой оболочкой кишки
- абсцессы крипт

- уменьшение числа бокаловидных клеток

Лабораторная диагностика имеет вспомогательное значение.

Часто наблюдается ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ, тромбоцитоз, гипоальбуминемия, железодефицитная анемия. Важное диагностическое значение имеют фекальные маркеры, прежде всего - кальпротектин (более 200 мкг/г, иногда значительно больше – типично для ВЗК). Уровень кальпротектина коррелирует с выраженностью воспаления и может служить показателем, определяющим динамику воспалительных изменений в кишке в процессе лечения, что имеет принципиальное значение для выработки схемы терапии и её длительности, поскольку клиническая ремиссия по времени наступает значительно раньше эндоскопической ремиссии и тем более гистологической ремиссии, к которой нужно стремиться.

Также полезно провести иммунологический скрининг на ВЗК с определением АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) – чаще встречаются при ЯК, а также ASCA – (антигликановые антитела, антитела к наружным мембранным протеинам и др.) – антитела к полисахаридам *Saccharomyces cerevisiae* (встречаются в 40-60% при БК, в 4-9% при ЯК). ASCA являются один из показателей иммунной реакции организма против кишечной микрофлоры. Эти исследования иногда помогают дифференцировать ЯК и БК, но специфичность этих методов не столь высокая, и значение имеет лишь положительный результат.

### **Лечение ЯК.**

В лечении ЯК используют следующие группы патогенетически действующих препаратов:

- \* производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)
- \* топические стероиды (буденофальк)
- \* системные стероиды (преднизолон или метилпреднизолон)
- \* иммунодепрессанты (азатиоприн или метатрексат)
- \* биологические методы лечения (инфлексимаб)

Помимо этих групп лекарственных средств широко используются следующие препараты, применение которых имеет отчасти патогенетическое, отчасти симптоматическое значение:

- \* пребиотики
- \* пробиотики
- \* метабиотики
- \* невсасывающиеся антибиотики (рифаксимин)
- \* селективные спазмолитики (миотропного действия, холинолитического действия, а также влияющие на опиоидные рецепторы).

Схемы лечения ЯК зависят от локализации, распространенности процесса и тяжести его течения.

### **Язвенный колит - проктит**

У больных с проктитом используется месалазин в свечах 1,0-2,0 г/сутки или в виде клизм – суспензия 30-60 мл (2,0-4,0 г) 2 раза в день , или пена (аэрозоль) по 1 г (2-3 г). При этом клинический эффект ожидается через 2 недели; если этот эффект достигается – проводимая терапия сохраняется на 6-8 недель с

последующим переходом на поддерживающую терапию - свечи месалазина 1,0-2,0 г 3 раза в неделю.

При отсутствии эффекта через 2 недели – назначаются свечи с преднизолоном 5-10 мг 1-2 раза в сутки, а при отсутствии эффекта – необходимо добавление таблеток месалазина – 3,0 г/сутки на такой же срок с последующей поддерживающей терапией – свечи месалазина 1,0-2,0 г 3 раза в неделю.

К особенностям действия месалазина относится достижение им подвздошной кишки в неизменном виде благодаря специальной оболочке, которая растворяется при  $\text{pH} > 6$  (салофальк) или  $\text{pH} > 7$  (месакол). Кроме этого, препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет ингибирования липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможения синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирования провоспалительных цитокинов, а также за счет антиоксидантного действия. Препарат обладает антибактериальным действием, ингибируя бактериальный рост, подавляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ различных кишечных бактерий. Предпочтительнее использовать современную форму выпуска салофалька (месалазина) - гранулированный салофальк (500 и 1000 мг), который имеет следующие достоинства:

- \* замедленное высвобождение препарата

- \* равномерное высвобождение на всем протяжении кишки, начиная с терминального отдела подвздошной кишки (в отличие от обычного месалазина, действие которого ослабляется в дистальных отделах толстого кишечника, поэтому использование гранулированного салофалька, а также препарата



мезовант, сделанного по сходной методике, позволяет отказаться от ректального введения препаратов 5-АСК)

\* более низкий уровень препарата в плазме крови.

Если эта терапия проктита не приводит к ремиссии, назначаются системные стероиды 0,75 мг/кг в сочетании с азатиоприном (АЗА) 2,0 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг, или метотрексатом 25-30 мг/неделю, через 3 мес – 7,5 мг/неделю. Это лечение может сочетаться с использованием свечей с преднизолоном 5-10 мг 1-2 раза в сутки или с клизмами с будесонидом 1-2 раза в сутки (2 мг/100 мл). При достижении ремиссии – АЗА или 6-МП в той же дозе не менее 2 лет. При таком тяжелом течение проктита месалазин как поддерживающую монотерапию использовать нельзя.

### **Язвенный колит – левосторонний колит**

У больных с левосторонним колитом при обострении легкой степени – месалазин 3,0 г/сутки в сочетании с месалазином в свечах 2-4 г/сутки или гранулированный салофальк 3,0 г/сутки. Длительность курса до 8 недель. При неэффективности этого варианта лечения (определяется через 2 недели от начала терапии) следует добавить глюкокортикостероиды ректально (например, суспензию гидрокортизона 125 мг 2 раза в сутки) или клизмы с будесонидом (минимальная эффективная доза - 2 мг/100 мл). В случае эффективности такого лечения последующая поддерживающая терапия – месалазин (таблетки, ректально) 1,5-2,0 г/сутки не менее 2 лет.

При обострении средней степени тяжести – таблетки месалазина 4-5 г/сутки в сочетании с ректальным месалазином 2-4 г/сутки или 4-5 г/сутки

гранулированного салофалька. Поддерживающая терапия – 1,5-2,0 г/сутки месалазина в сочетании с месалазином в клизмах 2,0 г 2 раза в неделю или гранулированный салофальк 1,5 г/сутки не менее 2 лет.

При отсутствии эффекта – добавить к месалазину топический кортикостероид будесонид (буденофальк) – начальная доза 9 мг/сутки – по 3 мг 3 раза или однократно всю дозу) 6-8 недель (до 6 месяцев) с последующим медленным снижением дозы. Доза буденофалька при неэффективности начальной дозы 9 мг/сутки может последовательно увеличиваться до 12-15-18 мг/сутки. К особенностям действия буденофалька относится высвобождение активной субстанции препарата только в терминальном отделе подвздошной кишки (рН > 6,4). Сродство к соответствующим рецепторам этого препарата во много раз выше, чем у системных глюкокортикоидов, а системные побочные эффекты возникают в 2,4 раза реже, чем при приеме системных стероидов. В последнее время появились сомнения в эффективности буденофалька в лечении ЯК, поэтому в последних рекомендациях по лечению ВЗК, изданных в России (2013 год), буденофальк упоминается только для лечения илеоцекальной формы болезни Крона.

Это лечение при обострении средней тяжести сочетается с терапией антибиотиками местного действия – рифаксимин (альфа-нормикс) – 1200-1600 мг/сутки курсами по 5-7 дней, а также с пре- и пробиотиками (энтерол) и метабиотиками (закофальк - сочетание метабиотика бутирата /масляная кислота в форме бутирата кальция/ и пребиотика инулина) по 1 табл. 3 раза в сутки не менее месяца. Закофальк снабжает энергией колоноциты, способствует синтезу липидов

мембран колоноцитов, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и цитопротективное действие, стимулирует продукцию муцина и регулирует процессы проницаемости слизистой оболочки кишечника, рост и пролиферацию колоноцитов, оказывает антиоксидантное действие.

При отсутствии эффекта от лечения месалазином в сочетании с буденофальком переходят на прием системных ГКС 1 мг/кг в сочетании с АЗА в дозе 2,0 мг/кг или 6-МП в дозе 1,5 мг/кг. Поддерживающая терапия – АЗА или 6-МП в той же дозе. При отсутствии эффекта (через 8-12 недель) – инфликсимаб 5 мг/кг в 0, 2 и 6 недели в сочетании с АЗА.

Поддерживающая терапия – инфликсимаб каждые 8 недель не менее 12 месяцев в сочетании со стандартной терапией АЗА. В любом случае – дополнительно ректально применяется месалазин (2-4 г) или ГКС.

### **Тотальный язвенный колит**

При тяжелом течение левостороннего ЯК, а также при тотальном ЯК применяются системные стероиды: в/в преднизолон 2 мг/кг/сутки, или в/в гемисукцинат гидрокортизона 400 мг/сутки, или метипред 250-500 мг/сутки 7 дней в сочетании с ректальным введением месалазина (2-4 г/сутки) или ГКС – микроклизмы с гидрокортизоном (125 мг), или микроклизмы с будесонидом (минимальная эффективная доза - 2 мг/100 мл). При положительном результате лечения через 7 дней переходят на прием преднизолона per os в дозе 1,0 мг/кг/сутки с постепенным снижением дозы на 5-10 мг/неделю. При снижении

дозы преднизолона до 30-40 мг/сутки добавляют месалазин 3 г/сутки per os. Необходима инфузионная терапия с целью коррекции белково-электролитных нарушений и дезинтоксикации. Назначается при наличии лихорадки или подозрения на кишечную инфекцию курс системных антибактериальных препаратов (фторхинолоны в/в в сочетании с метронидазолом 1,5 г/сутки 10-14 дней, или цефалоспорины в/в 7-10 дней). Поддерживающая терапия – месалазин 1,5-2,0 г/сутки не менее 2 лет. При отсутствии эффекта от применения системных стероидов через 7 дней применяют инфликсимаб в 0-2-6 недели в дозе 5 мг/кг (или циклоспорин А в/в или внутрь 2 или 4 мг/кг с мониторингом концентрации в крови через 1 неделю. При положительном ответе на инфликсимаб – последний вводится каждые 8 недель не менее 12 месяцев в сочетании с АЗА в стандартной дозе. При положительном ответе на циклоспорин А – через 7 дней перейти на АЗА + ГКС с последующей постепенной отменой ГКС. Поддерживающая терапия АЗА длится не менее 2 лет.

### **Принципы терапии ЯК препаратами 5-АСК в период ремиссии**

Ремиссия может быть клинической – наступает в благоприятных случаях сравнительно быстро; эндоскопической – наступает значительно медленнее, и гистологической – наступает не ранее трех месяцев активного лечения препаратами в терапевтических дозах (без снижения дозы). Поэтому начальные дозы препаратов должны использоваться не менее 3 месяцев. Поддерживающая доза месалазина в 3,0-1,5 г/сутки (минимальная доза – только при полной эндоскопической ремиссии) или сочетание таблеток месалазина 2,0 г/сутки с ректальным введением - 500 мг на ночь, или 4 г ректально 2-3 раза в неделю при

дистальном колите. При этом должна соблюдаться диета, обогащенная балластными веществами, витаминами, микро- и макроэлементами. Курсами применяются пре- и пробиотики, и при необходимости - средства против поноса (мукофальк, смекта).

### **Стероидорезистентность и стероидозависимость у больных ЯК**

Стероидорезистентность – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона 0,75-1 мг/кг/сутки в течение 4 недель при среднетяжелой атаке или при в/в введении ГКС 1,5-2 мг/кг/сутки в течение 7 дней при тяжелой атаке.

Стероидозависимосимость – невозможность уменьшить дозу стероидов ниже 10 мг/сутки преднизолона после 3-х месячного лечения, или рецидив болезни в течение 3 месяцев после окончания курса стероидов.

### **Болезнь Крона (БК)**

Международный консенсус 2004 года дает следующее определение БК: хроническое заболевание, возникающее в результате взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды.

В Рекомендациях по диагностике и лечению БК, разработанных группой российских экспертов под эгидой Ассоциации колопроктологов России, дается следующее определение БК (2013 год): «хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений». Заболевание возникает в любой возрастной группе, но чаще во второе и третье десятилетие жизни

## **Классификация БК**

Классификация БК в зависимости от числа обострений в год:

1. Нечастые обострения - 1 раз
2. Частые обострения - > 2 раз
3. Непрерывное течение

Классификация в зависимости от протяженности поражения:

\* локализованная форма (протяженность поражения < 30 см) – термин обычно используется при изолированном поражении илеоцекальной зоны и правого отдела толстой кишки или изолированного поражения небольшого участка толстой кишки

\* экстенсивная (иначе – распространенная) форма – при суммарной протяженности всех пораженных участков > 100 см.

Классификация в зависимости от локализации:

- илеоколит
- энтерит
- колит
- поражение аноректальная область
- поражение верхних отделов ЖКТ

Классификация в зависимости от характера течения:

- острое (до 6 месяцев от дебюта заболевания)
- хроническое рецидивирующее (редко рецидивирующее – обострения 1 раз в год или реже; часто рецидивирующее – 2 и более обострений в год)

- хроническое непрерывное течение – отсутствие ремиссии на протяжении 6 месяцев на фоне адекватной терапии.

### Классификация в зависимости от тяжести течения

Тяжесть течения определяется тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений болезни и наличием или отсутствием рефрактерности к лечению.

Выделяют три степени тяжести (степени активности) БК – легкая, умеренная и тяжелая (рекомендуется балльная оценка – индекс активности БК по Бесту (1976 г.) – ИАБК: 150-219 (300) – легкая степень активности; 220 (301)-450 – умеренная степень активности; > 450 – выраженная степень активности), учитывается также уровень СРБ (количественная оценка) (консенсус ЕССО). Индекс Беста подсчитывается с учетом клинических симптомов болезни, наличия осложнений и внекишечных проявлений болезни, необходимости применения антидиарейных препаратов, а также массы тела больного и показателя гематокрита. Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России разработаны более простые критерии оценки степени тяжести течения БК (см. табл. 2)

**Табл. 2 Тяжесть течения БК по критериям Общества по изучению ВЗК**

Критерии	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелое течение
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	Меньше 4	4-6	Больше 7
Боль в животе	Отсутствуют или	Умеренная	Сильная

	незначительные		
Лихорадка	Отсутствует	Меньше 38	Больше 38
Тахикардия	Отсутствует	Меньше 90 уд/мин	Больше 90 уд/мин
Снижение массы тела	Отсутствует	Менее 5%	5% и более
Гемоглобин, г/л	Больше 100	90-100	Меньше 90
СОЭ, мм/час	Норма	Меньше 30	Больше 30
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ, г/л	Норма	Меньше 10	Больше 10
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительна я	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения	Нет	Есть	Есть

Часто используется МОНРЕАЛЬСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БК (2005 год):

по возрасту начала болезни:

- A1 - до 16 лет; A2 - 17-40 лет (самый частый вариант); A3 - после 40 лет

по локализации:

- L1 - илеит; L2 - ободочная кишка; L3 - илеоколит; L4 - верхние отделы ЖКТ; и

сочетание локализаций (L1+ L4; L2+ L4; L3+ L4)



по характеру течения:

- В1 - нестриктурирующее, непенетрирующее; В2 - стриктурирующее; В3 - пенетрирующее (свищи, воспалительные инфильтраты, абсцессы); Вр - перианальные поражения и сочетания особенностей течения и локализаций (В1р; В2р; В3р).

По частоте локализации поражения отдельных участков пищеварительной трубки имеются следующие данные:

- тонкая и толстая кишка - 45%
- только тонкая или толстая кишка - 25%
- прямая кишка в сочетании с другими отделами ЖКТ - 10-15%
- пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка - 3-5%
- аноректальная область (в сочетании с другими локализациями) - 40%

Для оценки клинической картины и прогноза результатов лечения важно определить наличие или отсутствие стероидозависимости или стероидорезистентности пациента.

### **Стероидорезистентность и стероидозависимость у больных БК**

Стероидорезистентность – в случае тяжелой атаки - сохранение активности заболевания, несмотря на в/в введение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 2 мг/кг/сутки в течение более 7 дней; в случае среднетяжелого обострения сохранение активности заболевания при приеме таблеток преднизолона 0,75 мг/кг/сутки в течение 4 недель

Стероидозависимость – невозможность уменьшить дозу стероидов ниже 10-15 мг/сутки преднизолона после 3-х месячного лечения, или рецидив болезни в течение 3 месяцев после окончания курса ГКС.

### **Клиническая картина БК**

Для БК характерно сочетание кишечных и внекишечных симптомов  
Кишечные симптомы:

- боли в животе, особенно после еды (75-80% больных)
- поносы (50% больных, стул 3-6 раз в сутки, в том числе ночью)
- кровь в кале (менее 25% больных)
- лихорадка – разной степени выраженности – почти у всех больных
- симптомы нарушения всасывания пищи (синдром мальабсорбции)
- похудание - у большинства больных
- повреждения анальной области (свищи, трещины, периректальные абсцессы) – около 50% больных

Внекишечные симптомы, исходя из рекомендаций группы экспертов (2013 год), делятся на:

#### **Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания:**

- артропатии (артралгии, артриты)
- поражения кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодерия)
- поражения слизистых оболочек (афтозный стоматит)
- поражение глаз (эписклерит, увеит, ирит, иридоциклит)

#### **Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания:**

- ревматоидный артрит
- анкилозирующий спондилит, сакроилеит
- первичный склерозирующий холангит
- остеопороз, остеомалация
- псориаз

### **Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями**

- холелитиаз
- стеатоз печени, хронический стеатогепатит
- тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии
- амилоидоз

### **Осложнения БК**

- ♣ стенозы кишки с развитием кишечной непроходимости (острой или хронической) - 5-10%;
- ♣ свищи (наружные – кишечно-кожные; внутренние – межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные)
- ♣ перфорация кишки, перитонит
- ♣ инфильтраты (абсцессы) брюшной полости
- ♣ токсикосептические осложнения
- ♣ анальные трещины
- ♣ парапроктит
- ♣ рак кишечника
- ♣ редкие осложнения – кишечное кровотечение, токсический мегаколон

## Диагностика БК

Рекомендуется использовать критерии достоверного диагноза БК по J. Lennard-Jones (1989):

1. Поражение пищеварительной трубки от полости рта до ануса (хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ и щек, пилородуоденальное поражение, поражение тонкой и толстой кишки, перианальное поражение)
2. Прерывистый характер поражения
3. Трансмуральный характер поражения (язвы, трещины, абсцессы, свищи)
4. Фиброзные изменения (стриктуры)
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления
7. Наличие саркоидной гранулемы (гистология).

Диагноз считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении саркоидной гранулемы в сочетании с еще одним любым признаком.

### Рентгенологическая картина

- сегментарное, прерывистое распространение процесса
- изъязвления
- рельеф «булыжной мостовой»
- сужение просвета кишки, стеноз
- отсутствие растяжения кишки

- фистулы
- ассиметричное сморщивание брыжейки

### Эндоскопия

- сегментарное, прерывистое поражение кишки
- афтозные или язвенные поражения на фоне нормальной или воспаленной слизистой
- фиссуральные язвы
- рельеф «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв с островками отечной и гиперемированной слизистой оболочки)
- сужение просвета кишки, стенозы

### Гистологическая картина

- прерывистое распространение
- лимфоцитарная трансмуральная инфильтрация
- очаговая лимфоидная гиперплазия
- фиброзирование всех слоев стенки кишки
- трещины
- утолщение подслизистой оболочки
- гиперплазия подслизистых нервных волокон и ганглионит
- бокаловидные клетки в толстой кишке сохранены (в отличие от ЯК)
- относительная сохранность эпителия

- эпителиоидные (саркоидные) гранулемы в подслизистом слое (обнаруживаются в 10% случаев, но только они патогномоничны для БК), чаще встречаются микрогранулемы из 7-9 клеток

- абсцессы крипт формируются редко

Для диагностики и дифференциальной диагностики используются также другие инструментальные методы: УЗИ (может быть найдено анэхогенное утолщение кишечной стенки), МРТ (применяется для диагностики абсцессов, внутренних свищей, перианальных осложнений); КТ- и МРТ-энтерография.

Существуют дополнительные методы исследования - фистулография (при наличии свищей), а также капсульная эндоскопия и баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки). Может использоваться ПЭТ – с ее помощью регистрируют воспаленные участки кишки, различают воспалительные и фиброзные стриктуры.

Данные по дифференциальной диагностике ЯК и БК суммированы в таблицах 3-4.

Таблица 3

**Дифференциально-диагностические признаки при  
болезни Крона и язвенном колите**

<b>Признаки</b>	<b>ЯК</b>	<b>БК</b>
Кровь в стуле	Часто	Редко
Боли в животе	Редко	Часто
Вовлечение прямой кишки	Всегда	Редко
Перианальные поражения	Редко	Всегда

Свищи	Редко	Часто
Токсическая дилатация	Редко	Редко
Рецидив после хирургического вмешательства	Нет	Часто
<b>Эндоскопические данные</b>		
Афты	Нет	Часто
Линейные язвы	Нет	Часто
Распространенные	Часто	Редко
Вовлечение терминального отдела подвздошной кишки	Нет	Часто
Эпителиально-клеточные гранулемы	Нет	Представлены

Таблица 4

**Дифференциально-диагностические признаки  
при болезни Крона и язвенном колите**

<b>Болезнь Крона</b>	<b>Язвенный колит</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сегментарное воспаление с преимущественным поражением дистального отдела подвздошной кишки.</li> <li>• Может быть поражен (прерывисто- очагами) весь желудочно-кишечный тракт (от</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Непрерывное сплошное воспаление слизистой оболочки толстой кишки, почти всегда начинающееся в прямой кишке.</li> <li>• Примерно в 50% случаев распространяется проксимально</li> <li>• Терминальный отдел подвздошной</li> </ul>

полости рта до прямой кишки). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гистология – <i>трасмуральное</i> воспаление с наличием гранулем, ассиметричное, прерывистое.</li> </ul>	кишки вовлекается вторично и редко <ul style="list-style-type: none"> <li>• Периодические обострения чередуются с бессимптомными периодами</li> <li>• Гистология - поверхностное воспаление, сплошное, с криптами и абсцессами</li> </ul>
--	--

Основные симптомы при первой манифестации

Кишечные	Некишечные	Кишечные	Некишечные (не всегда)
Боли в животе 77%	Снижение массы тела 54%	Кишечные кровотечения 80%	Лихорадка
Диарея 73%	Лихорадка 35%	Диарея 52%	Анемия
Кровотечения 22%	Анемия 27%	Абдоминальная боль 47%	Артралгии
Анальные трещины 16%	Артралгии 38%	Анальные трещины (редко)	Снижение массы тела
	Поражение глаз 10%	Анальные свищи (не бывают)	Глазные симптомы
	Узловатая эритема 8%		Узловатая эритема



## Лечение БК (в соответствии с рекомендациями 2013 года)

### **БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), легкая**

**атака:** Будесонида – 9 мг/сут в течение 8 недель, затем – снижение по 3 мг в неделю до полной отмены. Убедительных доказательств эффективности применения препаратов группы 5-АСК в качестве терапии первой линии не получено, но можно назначить месалазин 4 г/сутки. Терапевтический эффект следует оценить через 2-4 недели. При наличии ремиссии на фоне монотерапии месалазином лечение продолжается до 8 недель. При индукции ремиссии при помощи будесонида терапия проводится по следующей схеме: прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 мг в неделю. Поддерживающая терапия проводится месалазином 4 г/сут. При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится так же, как при среднетяжелой атаке БК.

### **БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит),**

**среднетяжелая атака:** терапия глюкокортикостероидами (ГКС) в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются будесонид (9 мг/сут) или пероральные ГКС – с учетом выраженности системных проявлений БК.

Наличие внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости диктует выбор системных ГКС. Применяется преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: азатиоприн (АЗА) 2 мг/кг, или 6-меркаптопурин (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 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, будесонид – прием 9 мг/сут в течение 8 недель, затем снижение по 3 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 или снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб) или хирургическое лечение. Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится инфликсимабом/адалимумабом в комбинации с иммуносупрессорами.

**БК толстой кишки, легкая атака:** лечение легкой атаки БК толстой кишки - перорально сульфасалазин в дозе 4 г или перорально месалазин 4 г/сутки. Оценка терапевтического эффекта выполняется через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином или месалазином 4 г (не менее 4 лет). При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК. **БК толстой кишки, среднетяжелая атака:** Необходимо назначение системных ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг. 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 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 (инфликсимаб, адалимумаб) или хирургическое лечение.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится инфликсимабом/адалимумабом в комбинации с иммуносупрессорами.

**Тяжелая атака БК (любая локализация):** тяжелая атака БК требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии системными ГКС: внутривенное введение ГКС – преднизолон 2 мг/кг/сут (например, по 25 мг 4 раза в сутки) в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС (преднизолон 1 мг/кг массы тела или метилпреднизолон 0,8 мг/кг). В первые 5-7 дней целесообразно комбинировать пероральные ГКС с дополнительным в/в введением преднизолона по 50 мг/сут. ГКС следует сочетать 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). Назначается антибактериальная

терапия: либо метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней (1 линия), либо цефалоспорины в/в 7-10 дней (2 линия). С помощью инфузионной терапии осуществляют коррекцию белково-электролитных нарушений и проводят дезинтоксикацию. Необходима коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно - парентерально). Пациентам с выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции и трофологической недостаточностью необходимо энтеральное питание. При достижении клинической ремиссии дальнейшее лечение (поддерживающая терапия иммуносупрессорами/биологическая терапия, снижение дозы пероральных ГКС) проводится так же, как и при среднетяжелой атаке. При отсутствии эффекта от 7-10-дневной терапии в/в ГКС показано проведение биологической терапии (адалимумаб/инфликсимаб) или хирургическое лечение.

**БК с перианальными поражениями:** перианальные проявления развиваются у 26-54% больных, страдающих БК, и чаще встречаются при поражении толстой кишки. Наиболее точными методами диагностики являются МРТ малого таза, местный осмотр под обезболиванием и, в условиях специализированного центра, УЗИ ректальным датчиком. Фистулография обладает меньшей точностью при диагностике перианальных свищей, чем МРТ. Целью обследования при перианальных проявлениях БК является, в первую очередь, исключение острого гнойного процесса в параректальной области, требующего срочного хирургического лечения. Перианальные проявления при БК исключают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и

требуют назначения иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и/или биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола 0,75 г/сут и/или ципрофлоксацин 1 г/сут. Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов). Местное применение стероидных препаратов и аminosалицилатов при параректальных свищах неэффективно. Эффективно подключение к терапии препаратов метронидазола в виде свечей и мазей. Индивидуализировано решается вопрос о хирургическом лечении перианальных осложнений.

### **БК тонкой кишки (кроме терминального илеита).**

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). Среднетяжелая атака требует проведения системной гормональной терапии в сочетании с иммуносупрессорами: назначаются преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг 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: метронидазол 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

чем 4 лет. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологической терапии: инфликсимаба/адалимумаба.

### **Показания к хирургическому лечению БК**

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития<sup>1</sup>. К острым осложнениям БК относят кишечное кровотечение (потеря более 100 мл крови в сутки), перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки. Токсическая дилатация ободочной кишки является редким осложнением при БК и представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6,0 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся нарушения электролитного обмена (гипокалиемия, гипомагниемия), подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. О развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома в сочетании с нарастанием симптомов интоксикации. Операцией выбора является субтотальная резекция ободочной кишки с одностольной илеостомией. К хроническим осложнениям относят стриктуры, инфильтрат брюшной полости, внутренние или наружные кишечные свищи и наличие неоплазии. Решение вопроса о хирургическом лечении хронических осложнений БК проводится совместно терапевтом-гастроэнтерологом и хирургом, и должно быть

индивидуализированным. Может применяться резекция пораженного участка кишки (илеоцекальной зоны или участка толстой кишки), субтотальная резекция ободочной кишки, колпроктэктомия и ряд других оперативных вмешательств. При выявлении непротяженной стриктуры толстой кишки возможно выполнение эндоскопической дилатации, однако, данная манипуляция связана с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с резекцией пораженного участка кишечника. Выполнение стриктуропластики при стриктурах толстой кишки не рекомендуется.

### **Особенности терапии биологическими препаратами**

Инфликсимаб – химерные человеческие (75%)-мышинные (25%) моноклональные антитела (Ig G), направленные к TNF $\alpha$ . Мышиный фрагмент обеспечивает сродство к цитокину и его нейтрализацию, а человеческий фрагмент необходим для снижения иммуногенности молекулы. За счет мышиного компонента возможно развитие аллергических реакций, в том числе замедленного типа (по типу сывороточной болезни) через 2-3 года при повторном введении препарата. Терапия инфликсимабом проводится в стартовой дозе 5 мг/кг и включает индукционный курс из трех инфузий по схеме «0-2-6», т.е. с вторым введением препарата через 2 недели и третьим введением - через 6 недель после первой инфузии. Инфузии в рамках дальнейшей поддерживающей терапии проводятся каждые 8 недель. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг и сокращение срока введения до 6 недель для достижения эффекта. Индукционный курс адалимумаба, который не содержит мышинной компоненты, включает подкожные введения в дозе 160 мг, а затем в

дозе 80 мг через 2 недели. Дальнейшие введения (в рамках поддерживающей терапии) – выполняются с 4-ой недели от начала лечения по 40 мг подкожно каждые 2 недели. Биологическую (антицитокиновую) терапию для большей эффективности необходимо сочетать с иммуносупрессивной (азатиоприн) терапией. Проведение хирургического вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

### **Противопоказания к назначению биологической терапии**

- ♣ острые инфекции, латентная форма туберкулеза, инфицирование вирусом гепатита
- ♣ - ХСН III-IV степени
- ♣ - вакцинация живыми вирусами
- ♣ - демиелинизирующие заболевания
- ♣ - неврит зрительного нерва
- ♣ - опухоли в анамнезе
- ♣ - не рекомендуется при обструктивных поражениях кишки

### **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 рекомендуется вакцинация от вируса папилломы человека.

### **Дифференциальная диагностика ВЗК**

#### 1) Инфекционные колиты

\* бактерии (сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер, иерсинии, микобактерии, клостридии, эшерихии, нейссерии, хламидии, гистоплазмы)

\* вирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса)

\* простейшие (жардии /лямблии/, шистозомы, амёбы

#### 2) Сосудистый колит

♣ ишемический колит

♣ поражение кишечника при системных васкулитах

♣ болезнь Бехчета (поражение глаз, кожи, гениталий, васкулиты, тромбозы, артропатии)

#### 3) Лекарственный колит

- ♣ псевдомембранозный колит (энтероколит) - прием антибиотиков
  - ♣ колит, связанный с приемом контрацептивов
  - ♣ энтероколит, связанный с приемом НПВС
- 4) Опухолевые заболевания кишечника
- ♣ лимфома
- 5) Радиационный колит
- 6) Особые формы поражения кишечника
- ♣ микроскопические колиты (эндоскопическая картина может быть нормальной): коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, эозинофильный колит
  - ♣ болезнь Уиппла
  - ♣ глютенная энтеропатия (целиакия)

### **Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов**

(укажите один правильный ответ)

**1. Что объединяет в понятие воспалительные заболевания кишечника язвенный колит и болезнь Крона?**

- A. Наличие воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике и рецидивирующее течение
- B. Общий механизм патогенеза
- C. Сходная макроскопическая и гистологическая картина

**2. По каким критериям различаются язвенный колит и болезнь Крона?**

- A. По частоте стула, наличию крови в стуле и общей температурной реакции
- B. По локализации, макроскопической и гистологической картине

С. По продолжительности диареи, ночной дефекации и наличию болевого синдрома в животе

**3. Для язвенного колита наиболее характерны следующие утверждения:**

А. Болезнь развивается сегментарно, во всех отделах желудочно-кишечного тракта и поражает все слои его стенки

В. Болезнь возникает в прямой кишке и может распространяться на все отделы толстой кишки, поражая только слизистую оболочку

С. Наиболее часто поражается терминальный отдел подвздошной кишки, наблюдается сегментарное стенозирование кишки, слизистая оболочка в виде \*булыжной мостовой\*

**4. Для болезни Крона наиболее характерны следующие утверждения:**

А. По данным гистологического обследования характерно равномерное, непрерывное (сплошное) воспаление слизистой оболочки с крипт-абсцессами

В. По данным гистологического обследования характерно трансмуральное воспаление, асимметричное, прерывистое, с наличием гранулем

С. По данным рентгенологического обследования (ирригоскопии) наблюдается снижение гаустрации, вид \*окостеневшей\* (плотно набитой) трубы - феномен \*садового шланга\*, псевдополипоз

**5. Для эндоскопической картины язвенного колита характерно:**

А. Афты, ползучие язвы, поражение терминального отдела подвздошной кишки, эпителиоидноклеточные гранулемы

В. Непрерывное, сплошное воспаление, вовлечение прямой кишки, отсутствие поражения Баугиниевой заслонки

С. Стриктуры (стенозы), эксцентрический характер поражения слизистой оболочки, вовлечение в процесс Баугиниевой заслонки

**6. При язвенном колите наиболее часто встречающаяся локализация:**

- А. Тотальный колит
- В. Левостороннее поражение
- С. Проктосигмоидит

**7. Наиболее часто встречающиеся внекишечные проявления ВЗК:**

- А. Панкреатиты, васкулиты, перикардиты, миокардиты
- В. Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромботические заболевания
- С. Суставы, кожа, глаза, перианальная область

**8. Базисная диагностика ВЗК основана на:**

- А. Оценке лабораторных показателей воспаления
- В. Данных тотальной колоноскопии со взятием биопсии в каждом пораженном участке толстого кишечника
- С. Данных иммунологического скрининга на ВЗК: определение АНЦА и ASCA

**9. Предпочтительное лечение язвенного проктита легкой и среднетяжелой атаки:**

- А. Салофальк в гранулах 3 грамма per os
- В. Месалазин свечи или ректальная пена 1-2 г/сутки
- С. Сочетание ректальной и пероральной форм месалазина

**10. Консервативное лечение болезни Крона илеоцекальной локализации среднетяжелой атаки:**

А. Будесонид 9 мг/сутки или преднизолон 1 мг/кг веса (при наличии внекишечных проявлений) в сочетании с азатиоприном 2мг/кг веса

В. Инфликсимаб

С. Месалазин  $\geq 4$  г/сутки или будесонид 9 мг/сутки

### Ответы на вопросы

1 – А	2 – В	3 – В	4 – В	5 – В
6 – С	7 – С	8 – В	9 – В	10 – В

## ЗАДАЧИ

### Задача № 1

Студент из Йемена поступил экстренно в хирургическую клинику по поводу развившейся за последние 2 дня кишечной непроходимости.

В течение 10 лет периодически беспокоили боли в животе, кашицеобразный стул со слизью до 4 раз в сутки. К врачам не обращался, не лечился. Настоящее ухудшение около 3 недель: появились схваткообразные боли в животе, жидкий стул до 6 раз в сутки с примесью слизи и крови, непостоянный кожный зуд, слабость, раздражительность. Применение цефтриаксона и смекты – без эффекта. В течение последних 2 дней отметил нарастание интенсивности болей в животе. При поступлении в стационар общее состояние средней тяжести, температура субфебрильная. При пальпации живота определяется спастически сокращенная, болезненная сигмовидная кишка, гепатомегалия. В гемограмме – умеренная

эозинофилия, лейкоцитоз. При фиброгастродуоденоскопии – гиперемия, зернистость, плоские изъязвления слизистой оболочки толстой кишки от прямой кишки до подвздошной, псевдополипы. При лапароскопии, проведенной в связи с остро развившейся кишечной непроходимостью, на серозной оболочке толстой кишки обнаружены опухолевидные образования в виде «цветной капусты».

Ваш предварительный диагноз:

1. язвенный колит;
2. кишечный шистосоматоз;
3. опухоль толстой кишки;
4. сочетание язвенного колита и кишечного шистосоматоза.

### **Задача № 2**

Больная 30 лет, бухгалтер. С 11 лет страдает язвенным колитом, подтвержденным морфологически. Обострения заболевания 1-2 раза в год. Весной и осенью принимает салофальк по 2 г/сут. 7 лет назад при высокоактивном обострении (лихорадка до фебрильных цифр, кашицеобразный стул 4-5 раз в сутки с примесью крови, боли в животе, снижение аппетита) впервые начата терапия метипредом в дозе 48 мг/сут. с положительным эффектом и последующим снижением дозы до полной отмены препарата. В течение последних 5 лет периодически регистрируется артрит голеностопных суставов. Настоящая госпитализация связана с появлением новой симптоматики на фоне обострения язвенного колита: субиктеричность кожи и склер, выраженный эксикоз, ангулярный стоматит, плотный чувствительный при пальпации край печени. В анализах крови выявлены: гипохромная анемия (Hb - 92 г/л, цветной

показатель - 0, 7), тромбоцитоз -  $792 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитоз -  $23.5 \times 10^9/\text{л}$  с выраженным палочкоядерным сдвигом до 20%, СОЭ - 47 мм/час. В биохимическом анализе крови - маркеры холестатического синдрома (ГГТП – 4 нормы, ЩФ – 2 нормы), цитолиза (АЛТ – 2 нормы, АСТ – 2.5 нормы). При иммунологическом исследовании определяются в высокодиагностических титрах антитела к ядрам (ANA) – 1:160 (норма < 1:10), к цитоплазме нейтрофилов (р ANCA) - 1:160 (норма < 1:10), к гладкой мускулатуре (SMA) - 1:640 (норма < 1:10).

Ваш предварительный диагноз:

1. язвенный колит, первичный склерозирующий холангит;
2. язвенный колит, аутоиммунный гепатит;
3. язвенный колит, «перекрестное» иммунное повреждение печени

(аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз).

Какие дополнительные исследования необходимы для уточнения диагноза?

- А. эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- Б. пункционная биопсия печени
- В. УЗИ органов брюшной полости
- Г. все перечисленное

### Задача № 3

Больная 18 лет поступила в клинику с жалобами на неустойчивый стул 1-2 р/день, боли в животе, больше в левой половине, урчание в кишечнике, субфебрилитет.

Считает себя больной около 1 года. Получала бифиформ,

фестал. Объективно: пониженного питания, микрополиадения, живот мягкий, слегка вздут, болезненность в правой подвздошной области, слепая кишка урчит, неустойчивый зловонный стул 1 раз в сутки. В периферической крови отмечалась анемия (Hb 108 г/л, эритроциты -  $3.98 \times 10^{12}/л$ ), диспротеинемия: снижение альбумина до 47.6 г/л, повышение  $\alpha_1$ -глобулина до 9.7%,  $\alpha_2$ -глобулина до 12.3%. СРБ 3+. В стационаре была впервые проведена фиброколоноскопия. Слизистая подвздошной кишки на протяжении около 10 см с выраженным воспалением, гиперемирована, множественные афтозные эрозии и язвы на фоне значительного отека подслизистого слоя, который создаёт впечатление бугристости и сужения просвета. В ампуле подвздошной кишки образования по типу псевдополипов на широком основании до 0.7 см в диаметре, неправильной формы, слитые в конгломераты, с эрозивной поверхностью и минимальными явлениями воспаления. Биопсия измененных участков кишки: гистологическая картина хронического диффузного колита в стадии обострения.

Ваш предварительный диагноз:

1. болезнь Крона;
2. язвенный колит.
3. кишечная инфекция.

#### Задача № 4

Больная 44 лет госпитализирована с жалобами на выраженную слабость, потливость, ежедневное повышение температуры тела до 38-39°C, болезненные высыпания в ротовой полости, боли в области глазных яблок, нарушение зрения,



боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и в крупных суставах, неустойчивый стул со склонностью к поносам (до 2-3 раз/сут.), боли и вздутие живота, потерю массы тела на 5 кг за последний месяц. В течение последних 4 лет – умеренная анемия (Hb 110-100 г/л), ускорение СОЭ (28-34 мм/ч). Несколько месяцев назад отметила изменение характера стула, который стал неоформленным, лентовидным, несколько раз в сутки. Последние 2 месяца усилились боли в позвоночнике. Состояние средней тяжести: высокая лихорадка, выраженный астенический синдром, массивное афтозное поражение языка и ротоглотки. На коже левой голени – 2 эритематозных болезненных пятна с инфильтратом в основании. Осмотр окулиста подтвердил наличие увеита. Из-за болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника изменилась походка, больная стала прихрамывать. При пальпации живота отмечалась болезненность по ходу толстой кишки. В первые дни госпитализации развился артрит левого голеностопного сустава. При обследовании - умеренная анемия (Hb - 100 г/л), увеличение СОЭ до 60 мм/ч). Выполненная ректороманоскопия выявила деформацию просвета средней трети сигмовидной кишки за счет подслизистой инфильтрации стенки, гиперемию и отек слизистой, афты, кровь на стенке и налет фибрина. На поверхности слизистой местами видны щелевидные дефекты с мелкими фокусами некроза, проникающие в толщу слизистой. По данным гистологического исследования биоптата, в слизистой отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, диффузное разрастание гранулематозной ткани и одиночные очаговые скопления макрофагов

в виде гранулем. Рентгенография ЖКТ с пассажем бария выявила деформацию терминального отдела подвздошной кишки и поражение толстой кишки.

Вопросы:

1. Предварительный диагноз?
2. Представление о больной, ведущие патологические синдромы, кишечные и внекишечные симптомы болезни?

#### **Ответы к задачам**

1. – 4
2. – 3
3. – 1
4. - болезнь Крона

#### **ЛИТЕРАТУРА**

Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона (2013). Фарматека. Гастроэнтерология/гепатология. 2013; 14 (267): 34-43.

Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. М. 2013 ([www.gnck.ru/rec/recommendation\\_bk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf))

<http://www.gnck.ru/recommendation.shtml>

<http://www.gastro.ru/?pagelid=41>

Руководство по гастроэнтерологии (ред. – Ф.И.Комаров и С.И.Рапопорт, М., 2010), раздел «Воспалительные заболевания кишечника» Рахимова О.Ю. и соавт. С. 379-408.

Халиф И.Л, Белоусова Е.А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах. М., 2014. 40 стр.

European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative colitis: Definition and diagnosis / E.F. Stange, S.P.I. Travis, S. Vermeire et al. for the ECCO. Journal of Crohn's & Colitis. 2008; 2 (1): 1-23.

---