

Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления (часть 2). Диагностика и дифференцированная терапия

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова

Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

язвенный колит, болезнь Крона, этиология и патогенез, классификация, диагностика, лечение

Диагностика. Своевременная диагностика язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) затруднена. В среднем эти заболевания диагностируют через $4,6 \pm 0,8$ года после их начала, что обусловлено неспецифичностью симптоматики и наличием ряда заболеваний, в той или иной степени имитирующих ЯК и БК.

Методы диагностики и лечения ЯК и БК были рассмотрены на конференциях European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) в 2006 и 2008 гг. [9, 37, 38]. Эта организация, созданная в 2000 г., объединяет специалистов, изучающих ЯК и БК.

В диагностике ЯК и БК, помимо клинической симптоматики, которая была описана ранее, используют различные инструментальные и лабораторные методы исследования, включая морфологическое изучение биопсийного материала.

Важнейшее значение в диагностике ЯК принадлежит эндоскопическим методам: ректороманоскопии и илеоколонофиброскопии с прицельной биопсией.

По выраженности визуальных эндоскопических изменений предлагают различать 4 степени ЯК.

I степень (минимальная): имеются воспалительный отек слизистой оболочки, полнокровие сосудов (пятнистая гиперемия), мелкоточечные геморрагии, легкая контактная кровоточивость.

II (умеренная) степень: помимо отека и гиперемии, отмечается выраженная контактная кровоточивость, определяются зернистые эрозии, сливные геморрагии, фибринозный налет.

III (выраженная) степень: наблюдаются множественные сливающиеся эрозии и плоские язвы на фоне описанных выше изменений слизистой оболочки, наличие в просвете кишки крови и гноя.

IV (резко выраженная) степень: те же изменения + кровоточащие язвы, воспалительные псевдополипы и мешотчатые псеводивертикулы; фибринозно-гнойный налет, после удаления которого обнажаются диффузно кровоточащая зернистая поверхность, множественные язвы округлой и звездчатой формы, не проникающие, однако, глубже собственной пластинки слизистой оболочки и ее подслизистого слоя, в сочетании со множеством эрозий, создающих впечатление изъеденной молью поверхности.

В стадии ремиссии ЯК сохраняются утолщенные складки и зернистость слизистой оболочки.

При рентгенологическом исследовании (ирригоскопия) отмечают ригидность кишечной стенки, отсутствие гаустр и сглаженность рельефа; наличие воспалительно-

го отека, изъязвлений, псевдополипов; перестройку слизистой оболочки с наличием грубых продольных и поперечных складок.

Обзорная рентгенография брюшной полости позволяет обнаружить такие грозные осложнения ЯК, как токсический мегаколон, протекающий с увеличением диаметра толстой кишки до 10–14 см и более, а также кишечную обструкцию и перфорацию толстой кишки.

При ЯК характерно непрерывное поражение слизистой оболочки толстой кишки и в 100% случаев наблюдается поражение прямой кишки. Анальная область поражается в 25% наблюдений, а серозная оболочка остается интактной; возможно укорочение кишки.

Дополнительные диагностические данные можно получить при использовании ультразвукового исследования, в том числе эндосонографического, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Для БК характерно прерывистое (сегментарное) поражение кишечника: прямая кишка вовлекается в патологический процесс в 50% случаев, а анальная область — в 75%; тонкая кишка поражена в 30%. Наблюдаются глубокие щелевидные язвы, придающие слизистой оболочке вид бульжной мостовой. Как правило, поражается серозная оболочка кишки (серозит, межкишечные спайки), наблюдаются обструкция (стенозирование) просвета кишки, наличие свищей.

В диагностике БК используют также илео- и колонофиброскопию с прицельной биопсией и гистологическим изучением биоптатов, ирригоскопию, рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки. В последнее время в диагностике БК тонкой кишки применяют видеокапсульную и баллонную эндоскопию [35, 36].

Диагностику инфильтратов, абсцессов и свищей осуществляют с помощью магнитно-резонансной томографии, фистулографии, капсульной и баллонной эндоскопии.

При БК в воспалительный процесс вовлекаются субмукозные нервные терминалы, что служит основной причиной появления абдоминальной боли [1, 5, 6, 7, 13, 27, 28, 51].

При морфологическом (гистологическом) исследовании биопсийного материала выявляют скопление гистиоцитов и лимфоцитов, образующих микрогранулемы. Истинные гранулемы обнаруживаются в 50–80% случаев, локализуются в подслизистом слое и в собственной пластинке слизистой оболочки [41]. Они представляют собой скопления эпителиоидных и гигантских гистиоцитарных клеток (Пирогова — Лангханса), окруженных лимфоцитами без фиброзного ободка и без некроза в центре [1].

При лабораторном исследовании можно обнаружить анемию (железо-, V_{12} - или фолиеводефицитную), белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, α_1 -антитрипсин и др.).

Определенное значение в лабораторной диагностике ЯК и БК принадлежит иммунологическому анализу (ИФА), который определяет наличие в сыворотке крови перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) и антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); при отсутствии pANCA и наличии ASCA диагностируют БК, а при наличии pANCA и отсутствии ASCA — ЯК [13].

Ценные данные получают при копрологическом и микробиологическом исследовании фекалий. Значительное повышение концентрации кальпротектина в кале наблюдается при активном течении ЯК и БК, а также при аденокарциномах и полипах кишечника [27, 28, 44].

Вместе с тем следует признать, что при ЯК и БК нет патогномичных диагностических признаков. Имеющиеся различия между ЯК и БК в большинстве случаев не столько качественные, сколько количественные. В связи с этим было высказано парадоксальное предложение: признать принципиальную идентичность ЯК и БК и рассматривать их как варианты единой болезни [20], однако согласиться с такой точкой зрения трудно, и в настоящее время мы считаем ее преждевременной и недостаточно обоснованной. Все-таки это два разных, хотя и родственных заболевания.

Дифференциальная диагностика ЯК и БК проводится с многочисленными заболеваниями толстой и тонкой кишки бактериальной, вирусной, радиационной, лекарственной и иной природы (инфекционный энтероколит, псевдомембранозный колит, ишемический колит, микроскопические колиты — коллагеновый, лимфоцитарный, дивертикулит, амебиаз и др.).

Лечение. Цель лечения — достижение стойкой и длительной клинической ремиссии, предотвращение осложнений, улучшение качества жизни больных. Важную роль играют создание благоприятного психологического климата, психологическая поддержка больных со стороны врача.

Лечебное питание имеет большое значение при БК, протекающей с поражением тонкой кишки, синдромами мальдигестии и мальабсорбции. Оно направлено на обеспечение функционального покоя кишечника и снижение функциональной нагрузки на пораженные его отделы, устранение пищевых антигенов из просвета кишки и восстановление трофологического статуса больных, а также на подавление воспалительного процесса и уменьшение проницаемости кишечной стенки.

Основные принципы лечебного питания при БК: в диете должны содержаться полноценные белки, жиры и углеводы; необходимо исключить грубые балластные вещества и молочные продукты; следует учитывать непереносимость конкретными больными тех или иных продуктов и блюд [1].

Признание получили низкомолекулярные олигопептидные диеты, обладающие низкой осмолярностью, хорошими вкусовыми качествами, содержащие витамины E, K, V_{12} и фолиевую кислоту, а также цинк, магний и железо.

При тяжелом течении БК, протекающей с синдромами мальдигестии и мальабсорбции и резким уменьшением массы тела (более 15%), целесообразно назначение на короткий срок парентерального питания.

При ЯК рекомендуется исключение из пищевого рациона молочных продуктов. При запоре целесообразно использовать пищевые волокна. Полезно введение жидкости и растворов электролитов. Необходимость в парентеральном питании при ЯК возникает редко [1, 5, 27, 28].

Фармакотерапия. Условно различают базисную терапию ЯК и БК: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК); кортикостероиды (КС) системного и местного действия; нестероидные иммуносупрессоры; моноклональные антитела к фактору некроза опухолей α (ФНО α); дополнительные лечебные средства: антибактериальные (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин), про- и синбиотики, ингибиторы триптазы и др.; симптоматические средства: миотропные спазмолитики, сукральфат, клонидин, кальций- D_3 Никомед и др. [37, 38].

При выборе лечебных средств необходимо учитывать наличие стероидорезистентности и стероидозависимости.

Важно также знать эффективность использовавшихся ранее лекарственных средств и их переносимость больными (побочные эффекты).

При легкой и среднетяжелой формах ЯК и БК рекомендуют пользоваться ступенчатой схемой, начиная лечение с менее активных препаратов, обуславливающих минимум побочных явлений, а при их неэффективности следует назначать более активные средства, применение которых, однако, чревато различными нежелательными (побочными) эффектами [13].

Производные 5-АСК. Первым препаратом этой группы, использовавшимся при лечении ЯК и БК, был сульфасалазин (25% 5-АСК + 60–80% сульфапиридина), действующий только в толстой кишке и обладающий противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Из-за многочисленных (у 10–45% больных) побочных эффектов его применение в настоящее время ограничено.

Месалазин (салосфальк, месакол, пентаса и др.) содержит только 5-АСК. Каждый препарат месалазина имеет различное защитное покрытие, которое высвобождает активное вещество при разных значениях pH в определенных отделах желудочно-кишечного тракта, что важно знать при назначении различных его представителей. Месалазин оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет угнетения липо- и циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, подавляет образование супероксидных радикалов активированными нейтрофилами, обладает иммуномодулирующей активностью, блокирует синтез медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и др.), тормозит миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов и образование иммуноглобулинов (Ig) лимфоцитами и др. [44].

Показания: легкие и среднетяжелые формы ЯК и (отчасти) БК, особенно при наличии проктита и проктосигмоидита, когда месалазин принимают внутрь и используют в виде лечебных микроклизм и суппозиторияев.

Дозы: препараты месалазина дают дозозависимый эффект и применяются при ЯК в дозе 3 г/сут, а при БК — 4,0–4,5 г/сут в течение 8 нед. с последующей поддерживающей терапией в дозе 1,5–2 г/сут на протяжении 2 лет при ЯК и 3–4 лет при БК. Рецидивы после отмены 5-АСК в течение года достигают 80%. Побочные эффекты выявляются не более чем в 10% случаев. Месалазин может сочетаться с КС (преднизолон, будесонид), модуляторами кишечной моторики (тримедат), витаминами группы B, C и PP. Эффект месалазина проявляется в купировании

обострения ЯК и БК и достижении клинической и эндоскопической ремиссии у 65,4% больных; предотвращении ранних рецидивов [2, 5, 8, 11, 17]. При распространенных, тяжелых и осложненных формах ЯК и БК монотерапия месалазином малоэффективна [1].

Салосфальк в таблетках имеет кишечнорастворимое покрытие. Доза: 250 и 500 мг 3–4 раза в сутки перед приемом пищи. Высвобождается в подвздошной кишке и до середины поперечной ободочной кишки. Обычно используется при БК с указанной локализацией процесса. При ЯК предпочтительнее использовать салосфальк в гранулах по 0,5–1,0–1,5 г (в дозе 3 г/сут), которые, равномерно высвобождаясь, действуют только в толстой кишке, принимаются 1 раз в сутки по утрам независимо от приема пищи. При левостороннем колите используют салосфальк в виде микроклизм (из расчета 4 г препарата на 60 мл или 2 г препарата на 30 мл), действующих до селезеночного угла ободочной кишки, или в виде свечей (по 0,25 и 0,5 г), назначаемых при проктите; эффективность — 79,4%.

Пентаса представляет собой микрогранулы месалазина, покрытые этилцеллюлозной оболочкой с постепенным выделением активного вещества, которое начинает высвобождаться при pH 1,0 в желудке и действует от двенадцатиперстной до прямой кишки. В подвздошной кишке сохраняется активность только 60–70% препарата, а в толстой — 50%. При БК пентасу назначают в дозе 4–6 г/сут независимо от наличия диареи и дисбиоза кишечника, который наблюдается у 38–84% больных [2, 8, 11, 17, 48]. Пентасу можно вводить в микроклизмах (в дозе 1 г препарата в 100 мл).

Асакол (месакол) в таблетках по 0,4 и 0,8 г высвобождается только в толстой кишке при значении pH > 7,0. При диарее, когда значение pH меньше 7,0, эффективность препарата значительно снижается.

В последнее время появились новые лекарственные формы месалазина, из которых наиболее перспективен мезавант. Он отличается медленным высвобождением месалазина с мультиматричной системой доставки по всей длине толстой кишки, включая прямую, что позволяет отказаться от назначения лечебных микроклизм или суппозитория. Препарат имеет ядро, которое окружено оболочкой, состоящей из сополимеров метакриловой кислоты А и В и высвобождающей месалазин в илеоцекальном отделе кишечника, формируя гелевую массу с медленной диффузией месалазина в просвет кишки; доза составляет 3,6 или 4,8 г (3–4 таблетки) 1 раз в сутки в течение 8 нед. После достижения ремиссии переходят на поддерживающую терапию в дозе 2,4 г 1 раз в сутки в течение 1 года и более. Клинико-эндоскопическая ремиссия при легкой и среднетяжелой формах ЯК достигается у 41,2% больных и сохраняется в течение года у 67,8% [4, 47].

Кортикостероиды. Различают системные КС (преднизолон или метилпреднизолон — метипред) и КС местного действия (будесонид, буденофальк).

КС оказывают мощное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Связываясь с рецепторами цитоплазмы клеток, КС стимулируют синтез липокортина — белка, который ингибирует активность фермента фосфолипазы А₂ и тем самым тормозит образование арахидоновой кислоты и ее метаболитов. Последние являются активными медиаторами высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов; угнетают фагоцитарную активность макрофагов; подавляют образование провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, 8, ФНОα и выработку молекул адгезина [1, 5, 21, 27, 34, 43].

Действие преднизолона (в таблетках по 5 мг), принятого внутрь, продолжается 36 ч. Препарат назначают при ЯК и БК средней тяжести и тяжелого течения в дозе 1–1,5 мг/кг в сутки внутрь, а для достижения быстрого эффекта вводят внутривенно (в дозе 240–300 мг/сут). При дистальных поражениях кишечника можно применять КС в виде микроклизм и свечей. После достижения клинической ремиссии (обычно к 3–4-й неделе лечения) дозу КС постепенно снижают (на 2,5–5 мг каждые 5–7 дней) с постепенной отменой препарата. Длительность курса лечения обычно составляет 8–10 нед.

Метипред (в таблетках по 4 мг) не имеет свойств минералокортикоидов, присущих преднизолону, и более активен (48 мг метипреда соответствует 60 мг преднизолона).

Основные побочные эффекты системных КС (синдром Кушинга, остеопороз, катаракта, язвы желудка и кишечника, активация латентно протекавших инфекций, в том числе туберкулеза, нарушение толерантности к сахарам, повышение артериального давления и др.) развиваются независимо от дозы. Известен синдром отмены системных КС, протекающий в части случаев с развитием острой надпочечниковой недостаточности, с лихорадкой, анорексией, артралгией и др.

Будесонид в таблетках (буденофальк в капсулах) назначают по 3 мг 3 раза в сутки обычно при умеренных и среднетяжелых формах ЯК и БК, чаще при терминальном илеотифлите и при поражении восходящей ободочной кишки. Считается, что 9 мг будесонида соответствует 40 мг преднизолона. Принятый внутрь, будесонид оказывает выраженное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Он хорошо всасывается в кишечнике, легко проникая в кишечную стенку (до 88%), где связывается с рецепторами (его сродство со стероидными рецепторами в 20 раз выше, чем у метипреда). После всасывания 90% будесонида метаболизируется в печени, превращаясь в неактивные метаболиты. Он не подавляет функцию надпочечников, в связи с чем у него в 2 раза меньше побочных эффектов, чем у преднизолона. Как КС местного действия будесонид дает лечебный эффект только в том сегменте кишки, которого он достиг. Поэтому его целесообразно назначать при распространенном поражении кишечника и наличии внекишечных поражений; лечебная доза будесонида составляет 9 мг/сут (до 10 нед). Препарат дает дозозависимый эффект. Увеличение дозы будесонида при тяжелом течении БК до 18 мг/сут повышает эффективность терапии в 1,5–3 раза. Клиническая ремиссия достигается у 51–60% больных, что не уступает эффекту преднизолона (p > 0,5).

При поражении дистальных отделов толстой кишки будесонид назначают в лечебных микроклизмах из расчета 2–3 мг препарата на 100 мл [32, 49]. Эффективность 2 мг будесонида в микроклизмах в 2 раза выше таковой 30–25 мг преднизолона. Для профилактики ЯК и БК КС не используются.

В связи с применением КС в терапии ЯК и БК появились два клинических понятия: стероидорезистентность и стероидозависимость.

Стероидорезистентность — это отсутствие эффекта при лечении адекватными дозами КС в течение 7–21 дней. Она развивается у 20–50% больных.

Стероидозависимостью называют невозможность снизить дозу КС (до 10 мг/сут преднизолона и до 3 мг/сут будесонида) без реактивации воспалительного процесса в кишечнике с развитием рецидива ЯК или БК в течение 3 мес. после окончания курса лечения КС [13, 37, 38].

Нестероидные иммуносупрессоры. К этой группе лекарственных средств относятся азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП), метотрексат и циклоспорин А. Их используют для лечения активных форм ЯК и БК с целью индукции клинической ремиссии и ее поддержания, а также для преодоления стероидорезистентности и стероидозависимости [12, 21]. Нестероидные иммуносупрессоры иногда называют препаратами резерва.

Азатиоприн является цитостатиком (антиметаболитом), предшественником 6-МП: в 88% случаев он конвертируется в 6-МП под влиянием сульфгидрильных соединений. Механизм их лечебного действия точно не установлен. В сочетании с КС они обуславливают достижение клинико-морфологической ремиссии у 56–65% больных ЯК и БК, в том числе при рефрактерных формах болезни, и преодоление стероидозависимости у 38%.

Лечебная доза азатиоприна составляет 2–2,5 мг/кг в сутки, а 6-МП — 1–1,5 мг/кг в сутки; длительность курса 15–18 нед. (до 6 мес.), после чего переходят на поддерживающую дозу азатиоприна 1–1,5 мг/кг в сутки (до 4 лет) [31].

Метотрексат — аналог дегидрохолевой кислоты, являющейся кофактором синтеза пиримидиновых и пуриновых оснований и образования метионина. Его лечебный эффект характеризуется иммуносупрессивным влиянием на функции нейтрофилов, образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО α) и связыванием ИЛ-1 с клетками-мишенями. Метотрексат повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Лечебная доза составляет 10–25 мг в неделю внутривенно или внутримышечно; курс до 16 нед. Препарат неэффективен при приеме внутрь. Применяется только при БК. В 39,4% случаев достигается клинико-морфологическая ремиссия, удается («уйти») от стероидозависимости и улучшить качество жизни больных.

Побочные эффекты: диарея, стоматит, инфекционные осложнения, дистрофия гемопоэза [33].

Циклоспорин А — мощный иммуносупрессор, подавляющий иммунные реакции, опосредующие воспаление и Т-лимфоцитарный иммунный ответ. Ингибирует образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, интерферон γ и др.) и факторы, активирующие Т-хелперы. Циклоспорин А можно применять при ЯК и БК при неэффективности лечения КС в течение 5–7 дней в дозе 2–4 мг/кг в сутки (внутривенно 50 мг/100 мл); хороший эффект отмечен в 42% случаев. При приеме внутрь в капсулах доза составляет 5–15 мг/кг в сутки. При стероидозависимости препарат эффективен у 50–80% больных; у 50% позволяет избавиться от необходимости оперативного вмешательства. Оказывает в основном системное действие, местное применение неэффективно. Курс лечения — от 4–5 дней до 3 мес. Для поддерживающей терапии препарат не используется.

Побочные явления наблюдаются у 12% больных: парестезии, гипертрихоз, тремор, анорексия, тошнота, рвота, гепато- и нефротоксичность [1, 5, 6, 21, 27, 51].

Такролимус по действию аналогичен циклоспорино А, но в отличие от последнего хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Препарат можно применять при ЯК и БК из расчета 0,1–0,2 мг/кг в сутки внутрь или 0,01–0,02 мг/кг в сутки внутривенно. Его эффект превосходит действие циклоспорино А во много раз. Препарат безопасен, но может вызывать повышение уровня креатинина.

Биологическая терапия. В терапии ЯК и БК в последние годы используют принципиально новые биологические препараты: химерные IgG1-моноклональные анти-

тела, подавляющие молекулярные механизмы воспалительного процесса в кишечнике. Они связывают (нейтрализуют) растворимый и фиксированный на клеточных мембранах ФНО α — ключевой медиатор воспаления. лизируют макрофаги и вызывают апоптоз активированных Т-лимфоцитов за счет увеличения синтеза антиапоптозной молекулы Bcl-2, а также угнетают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и интерферона γ), ликвидируя антителозависимую цитотоксичность.

Из препаратов этой группы наиболее изучен инфликсимаб (ремикеид). Инфликсимаб используют в ранние сроки заболевания, в основном при среднетяжелых и тяжелых формах БК и ЯК, протекающих с осложнениями и внекишечными поражениями, рефрактерных к иммуносупрессивной терапии, а также при стероидозависимости. Эффект увеличивается при сочетании инфликсимаба с азатиоприном: по 2,5 мг/кг в сутки в течение 6–12 мес. При рецидиве заболевания повторный курс лечения можно проводить с интервалом не более 16 нед. (иначе увеличивается опасность развития аллергических реакций). Если нет эффекта через 12 нед. лечения, препарат следует отменить.

Инфликсимаб вводят (с помощью специального оснащения) внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки; курс лечения — 3 инъекции: 1-я, через 2 и 6 нед. после 1-го введения. В последующем инфузию препарата производят каждые 8 нед. в течение 6–12 мес.

Клинико-морфологическая ремиссия достигается у 18–67% больных; у 29% стероидозависимых больных удается отменить КС, а у 90% — снизить их дозу.

При БК индекс активности Беста уменьшается на 70–150 баллов, а качество жизни (опросник SF-36) — на 60 баллов и более. У больных со свищевой формой БК отмечается ликвидация наружных и внутренних свищей (через 2 нед. — у 31%, через 6 нед. — у 43%, через 14 нед. — у 48%), а системные проявления БК и ЯК удастся ликвидировать у 30–40% больных. В части случаев лечение инфликсимабом позволяет избежать госпитализации и хирургического вмешательства [42, 45].

Побочные эффекты: сердечная недостаточность, отсроченные аллергические реакции, обострение скрыто протекающих инфекций (в том числе туберкулеза), повышенный риск развития лимфомы [1, 5, 11, 14, 18, 22, 44].

Дополнительные лечебные средства — антибактериальные препараты (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин) используются при ЯК в связи с развитием у больных толстокишечного дисбиоза и потери иммунологической толерантности к кишечной микрофлоре, что сказывается на клиническом течении ЯК. Метронидазол применяется чаще при БК. Удачна комбинация метронидазола с ципрофлоксацином. Метронидазол назначают по 500–750 мг 2 раза в сутки, ципрофлоксацин — по 300 мг 2 раза в сутки (курсами — по показаниям, иногда длительно). Получил признание и не всасывающийся в кишечнике антибиотик рифаксимин (по 200–400 мг 2–3 раза в сутки). Антибиотики не влияют на исход ЯК и БК, но их адекватное применение позволяет быстрее добиться клинической ремиссии и уменьшения числа обострений [10, 13].

Показания: илеоколит легкого и среднетяжелого течения; осложнения, состояние после резекции терминального отдела подвздошной кишки, токсический мегаколон, гнойные осложнения. При длительной антибиотикотерапии могут развиваться побочные явления. Реакция на прием антибиотиков наблюдается у 40–50% больных [1, 11, 15, 46, 50].

Пробиотики участвуют в защите эпителиального покрова кишечника, являются антагонистами условно-патогенных бактерий, увеличивают продукцию секреторного IgA, уменьшают проницаемость кишечной стенки, восстанавливая ее барьерную функцию. Бифидоформ, линекс и другие симбиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии, принимают по 2 капсулы 2 раза в сутки курсами в течение длительного времени. Они способствуют индукции и пролонгации ремиссии при ЯК и БК [12, 23, 40].

В публикациях отечественных и зарубежных авторов в качестве дополнительных и симптоматических средств рекомендованы ингибитор триптазы (препарат ДСР-2059) [44], соматостатин (октреотид) — уменьшает проницаемость кишечной стенки, индекс активности при ЯК и БК. Соматостатин и его аналоги (октреотид) увеличивают вероятность закрытия кишечных свищей и уменьшают время их ликвидации, хотя и не оказывают влияния на общую летальность; дебридат (тримебутин) — антагонист опиатных рецепторов, нормализующий энцефалинергическую систему регуляции двигательной функции желудочно-кишечного тракта независимо от исходного состояния моторики; прочие (смекта, де-нол — висмута трикалия дицитрат); при ЯК можно дополнительно применять цилейгон — ингибитор липоксигеназы, позволяющий снизить дозу КС; эйкозопентановую кислоту, увеличивающую синтез лейкотриена B_5 и снижающую уровень лейкотриена B_4 , которую применяют вместе с 5-АСК и КС; короткоцепочечные жирные кислоты (масляная кислота) — бутират в виде клизм и закофальк (250 мг кальция бутирата + 250 мг пребиотика инулина) по 2–4 таблетки в сутки до еды, не разжевывая (не менее 4 нед.). При тяжелом течении ЯК эффективны гемосорбция и плазмаферез [24, 26].

В последнее время в качестве адьювантной (вспомогательной) терапии ЯК и БК рекомендуют использовать мелатонин в дозе 3 мг, который принимают в поздние вечерние часы в сочетании с базисной терапией в течение 3–4 нед. Мелатонин восстанавливает и синхронизирует биологические ритмы (суточную периодизацию), дает антистрессорный эффект, снижает иммунную гиперактивность, оказывает выраженное антиоксидантное действие и обладает противовоспалительной активностью, угнетая выработку провоспалительных цитокинов, ослабляет побочные эффекты других фармакологических средств [3, 19, 30, 39].

Тактика лечения при разных формах ЯК и БК представлена в рекомендациях Европейской организации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника (ЕССО) [9, 25, 37, 38].

Рекомендации по лечению БК [22, 37]:

1. При терминальном илеите и тифлите легкой степени тяжести препаратом выбора является будесонид (буденофальк) в дозе 9 мг/сут внутрь.

2. При лечении БК средней тяжести рекомендуются будесонид в той же дозе или преднизолон (из расчета 1 мг/кг в сутки); при опасности инфекционных осложнений лечение дополняют антибактериальными средствами (метронидазол, ципрофлоксацин, рифаксимин и др.).

3. Тяжелое течение БК требует назначения (перорально или внутривенно) преднизолона в сочетании с нестероидными иммуносупрессорами (азатиоприном или 6-МП, а при их неэффективности или непереносимости — с метотрексатом), оказывающими стероидосберегающее действие. При отсутствии эффекта переходят на инфузию инфликсимаба, который часто позволяет избежать оперативного вмешательства.

4. При БК толстой кишки рекомендуется месалазин (гранулы саллофальк, мезавант) в дозе 4 г/сут, а при отсутствии эффекта — преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки.

5. При раннем рецидиве БК рекомендуется дополнить лечение азатиоприном или 6-МП, а при их непереносимости — метотрексатом; удачна комбинация азатиоприн + инфликсимаб; некоторые исследователи считают оправданным дополнительный прием метронидазола (из расчета 10–20 мг/кг в сутки).

6. При распространенном поражении тонкой кишки средством выбора являются системные КС в сочетании с нестероидными иммуносупрессорами (азатиоприном, метотрексатом и др.).

7. При наличии внекишечных проявлений назначают КС, азатиоприн, инфликсимаб. При первичном склерозирующем холангите показана урсодезоксихолевая кислота (из расчета 20 мг/кг в сутки).

8. При стероидорезистентных и стероидозависимых формах БК применяют азатиоприн и/или инфликсимаб (5 мг/кг); при их неэффективности назначают метотрексат [9, 25, 37, 38].

9. Поддерживающая терапия БК осуществляется с помощью азатиоприна (из расчета 2–2,5 мг/кг в сутки).

При илеите применяют препараты 5-АСК (таблетки саллофальк).

Рекомендации по лечению ЯК [38]:

1. При ЯК легкой и средней степени тяжести с поражением дистальных отделов толстой кишки (проктит, проктосигмоидит) рекомендуется назначение препаратов 5-АСК (месалазина, саллофальк) в виде суппозиториев и лечебных микроклизм (2–4 г/сут).

2. При распространенных формах ЯК назначают комбинацию месалазина (с учетом зоны его действия) для приема внутрь и *per rectum* в виде микроклизм (3–4 г/сут).

3. В случае отсутствия эффекта в течение 10–14 дней и при тяжелом течении ЯК назначают преднизолон из расчета 1 мг/кг в сутки внутрь или внутривенно (240–300 мг/сут).

4. При наличии стероидорезистентности и/или стероидозависимости рекомендуется дополнительно назначать азатиоприн или 6-МП, а в случае их неэффективности — инфликсимаб.

5. Для поддержания ремиссии при дистальных формах ЯК (проктит, проктосигмоидит) используют месалазин в свечах и микроклизмах (доза 1,5–2 г/сут) в течение 1 года и более, при распространенном поражении толстой кишки — месалазин, действующий в толстой кишке (саллофальк в гранулах в дозе 1,5–2 г/сут или мезавант в дозе 2,4 г/сут) в течение 1 года и более.

6. При раннем рецидиве ЯК лечение дополняют приемом нестероидных иммуносупрессоров (азатиоприн из расчета 2,5 мг/кг в сутки) [25, 38].

Показаниями к хирургическому лечению ЯК и БК являются неэффективность комплексной фармакотерапии; развитие осложнений: массивное кровотечение, токсический мегаколон, не поддающиеся медикаментозной и эндоскопической коррекции; перфорация, абсцессы брюшной полости, перитонит, кишечная непроходимость, наличие свищей и признаков хронической обструкции; малигнизация процесса.

Больные ЯК в течение первого года нуждаются в хирургическом лечении в 10% случаев, через 10 лет — в 23%, а через 25 лет — в 32%. При ЯК в качестве операции выбора рекомендуется субтотальная резекция ободочной кишки с формированием илео- и сигмостомы. В последующем

решается вопрос о возможности реконструктивной операции или проктэктомии [16]. У больных ЯК при возможности оперативного удаления всей зоны поражения рецидивов не бывает.

У 70–80% больных БК требуется хирургическое лечение. Операции, выполняемые при БК, многообразны и зависят от локализации поражения, характера осложнений и их

тяжести [1]. Излечить БК с помощью хирургического вмешательства невозможно, так как у 40% больных в течение 6 мес. после операции при отмене поддерживающей терапии развиваются рецидивы заболевания. При проведении адекватного противорецидивного лечения БК отмечается уменьшение частоты развития послеоперационных осложнений с 34 до 13%, а рецидивов заболевания — с 55 до 24%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 527 с.

2. Ардатская М. Д. Оценка эффективности препаратов 5-АСК и тактика выбора терапии неспецифического язвенного колита по содержанию летучих жирных кислот в кале и сыворотке крови / М. Д. Ардатская, Э. Э. Арутюнян, О. Н. Минушкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — № 6. — С. 65–70.

3. Арушанян Э. Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина / Э. Б. Арушанян // Клиническая медицина. — 2013. — № 2. — С. 4–8.

4. Белоусова Е. А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // Фарматека. — 2013. — № 2. — С. 42–46.

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

6. Воспалительные заболевания кишечника / О. Ю. Рахимова, М. Ю. Юрков, И. П. Митрофанова, З. К. Панзуллаева // Руководство по гастроэнтерологии / Ред. Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. — М., 2010. — С. 379–408.

7. Григорьева Г. А. О трудностях диагностики болезни Крона на клинических примерах / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 60–64.

8. Гриневин В. Б. Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты / В. Б. Гриневин, А. М. Паршка, И. В. Губонина // Эффективная фармакотерапия: Гастроэнтерология. — 2011. — № 1. — С. 3–6.

9. Европейские рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона [от редакции] // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — № 16 (1). — С. 5–9.

10. Златкина А. Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / А. Р. Златкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 6. — С. 58–63.

11. Ивашкин В. Т. Современные подходы к лечению болезни Крона / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 2. — С. 67–72.

12. Использование иммуномодулятора Гепон для лечения язвенного колита / Н. С. Малахова, А. В. Пинугин, И. Л. Халиф, Р. И. Атуллахапов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 6. — С. 89–98.

13. Ливзан М. А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М. А. Ливзан, М. А. Макенкина // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2010. — № 2. — С. 60–65.

14. Лопаткина Т. Н. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении воспалительных заболеваний кишечника / Т. Н. Лопаткина, С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2007. — № 16 (2). — С. 63–68.

15. Место антибиотиков в схемах лечения воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / О. В. Головенко, Т. К. Корнева, Т. А. Михайлова, И. А. Личина // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 11–18.

16. Опыт государственного научного центра колопроктологии в хирургическом лечении неспецифического язвенного колита / Г. И. Воробьев, Т. А. Михайлова, Н. В. Костенко, С. А. Бугон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 3. — С. 47–50.

17. Парфенов А. М. Применение месалазина (месакولا) при воспалительных заболеваниях кишечника / А. М. Парфенов, И. Н. Ручина // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 10 (1). — С. 15–16.

18. Парфенов А. И. Перспективы биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Парфенов //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 1. — С. 38–42.

19. Рахимова О. Ю. Использование мелатонина в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника / О. Ю. Рахимова // Терапевтический архив. — 2010. — № 12. — С. 64–68.

20. Ривкин В. А. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона / В. А. Ривкин, А. Л. Капуллер // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 5–7.

21. Румянцев В. Г. Иммуносупрессивная терапия воспалительных заболеваний толстой кишки / В. Г. Румянцев, В. А. Рогозина, В. А. Осина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 6. — С. 89–98.

22. Румянцев В. Г. Инфликсимаб в терапии язвенного колита и болезни Крона: рекомендации практическому врачу / В. Г. Румянцев // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 39–42.

23. Румянцев В. Г. Пробиотики: перспективы их применения при воспалительных заболеваниях кишечника / В. Г. Румянцев // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 77–79.

24. Сандостатин в комплексной терапии дистальных форм язвенного колита / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина, К. В. Беззубик, Б. М. Туровский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 3. — С. 109–111.

25. Современная стратегия лечения язвенного колита / Е. Г. Корейская, О. В. Парамонова, А. С. Трофименко [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2013. — № 1. — С. 29–33.

26. Старостин Б. Д. Висмута трикалия дицитрат в лечении неспецифического язвенного колита / Б. Д. Старостин, Г. А. Старостина // Consilium Medicum, Прил.: Гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 53–56.

27. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф. — М. : Миклош, 2008. — 88 с.

28. Шептулин А. А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / А. А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 8–12.

29. Akobeng A. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease / A. Akobeng, E. Gardener // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — CD003715.

30. The antioxidant effects of melatonin in surgical brain injury in rats / S. Lee, V. Jadhav, R. Ayer [et al.] // Acta Neurochir. — 2008. — Vol. 102. — P. 367–371.

31. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease / D. Pearson, G. May, G. Fick [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — Vol. 2. — CD000067.

32. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study / Lofberg R., Rutgeerts P., Malchow H. et al. // Gut. — 1996. — Vol. 39. — P. 82–86.

33. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators / B. Feagan, R. Fedorak, E. Irvine [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1627–1632.

34. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease / A. Steinhart, K. Ewe, A. Griffiths [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — Vol. 4. — CD000301.

35. Development of a capsule endoscopy scoring index for small intestinal mucosal inflammatory change / I. Gralnick, R. de Franchis, E. Seidman [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 146–154.

36. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease / F. Hirai, T. Beppu, T. Seki [et al.] // Dig. Endosc. — 2010. — Vol. 22, No 3. — P. 200–204.

37. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis / E. F. Stange, S. P. Travis, S. Vermeir [et al.] // *J. Crohn's Colitis*. — 2008. — Vol. 55, Suppl. 1. — P. 1–15.
38. European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis / E. F. Stange, S. P. Travis, S. Vermeir [et al.] // *J. Crohn's Colitis*. — 2008. — Vol. 2. — P. 1–23.
39. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis / C. Chojnacki, M. Wisniewska-Jarosinska, E. Walecka-Kapica [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 62. — P. 327–334.
40. Fedorak R. N. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease / R. N. Fedorak, K. L. Madsen // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2004. — Vol. 10. — P. 286–299.
41. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease / N. Berre, D. Heresbach, M. Kerbaol [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, No 21. — P. 2604–2608.
42. Infliximab as a bridge therapy in corticosteroid-dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Lemann, J.-Y. Mary, B. Duclos [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, No 4. — P. 1054–1061.
43. Lamers C. B. H. W. Кортикостероиды местного действия при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / C. B. H. W. Lamers, A. van der Sluis Veer, M. J. Waglmans // *Русский медицинский журнал*. — 1995. — № 3. — С. 19–22.
44. Lashner B. A. Clinical research advances in ulcerative colitis / B. A. Lashner // *Medscape Conference Coverage, based on selected sessions // American College of Gastroenterology. 66th annual scientific meeting*. — Las Vegas, 2001.
45. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT randomized trial / S. Hanauer, B. Feagan, G. Lichtenstein [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 1541–1549.
46. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study / L. J. Brandt, L. H. Bernstein, S. J. Boley [et al.] // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 383–387.
47. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX / C. Prantera, A. Viscido, L. Biancone [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2005. — Vol. 11, No 5. — P. 421–427.
48. Oral mesalazine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study / J. Gendre, J. Mary, C. Florent [et al.] // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P. 435–439.
49. Otley A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease / A. Otley, A. Stcinhart, A. Olley // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 4. — CD000296.
50. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial / P. Gionchetti, F. Rizzallo, A. Ferrieri [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1120–1121.
51. Targan S. R. Inflammatory bowel disease / S. R. Targan, F. Chanagan, L. C. Karp. — UK: Wiley-Blackwell, 2010.

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ЧАСТЬ 2). ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова

Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, этиология и патогенез, классификация, диагностика, лечение

В статье представлены дефиниция язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обсуждаются терминологические проблемы, распространенность ЯК и БК в популяции, современные концепции этиологии и патогенеза, клинические проявления, осложнения и внекишечные (системные) поражения при ЯК и БК, а также классификация и современные методы диагностики.

Подробно представлены современные международные рекомендации по диагностике и дифференцированному лечению ЯК и БК, их осложнений и внекишечных поражений.

УДК 616.348-002.44+616.344-002-031.84]-07-08

ВИРАЗКОВИЙ КОЛИТ І ХВОРОБА КРОНА: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ (ЧАСТИНА 2). ДІАГНОСТИКА ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТЕРАПІЯ

Я. С. Циммерман, І. Я. Циммерман, Ю. І. Третьякова

Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: виразковий коліт, хвороба Крона, етіологія та патогенез, класифікація, діагностика, лікування

У статті представлені дефініція виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК), обговорюються термінологічні проблеми, поширеність ВК і ХК у популяції, сучасні концепції етіології та патогенезу, клінічні прояви, ускладнення та позакишкові (системні) ураження при ВК і ХК, а також класифікація та сучасні методи діагностики.

Докладно представлені сучасні міжнародні рекомендації з діагностики та диференційованого лікування ВК і ХК, їх ускладнень і позакишкових уражень.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE: MODERN VIEWS (PART 2). DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL THERAPY

Y. S. Tsimmerman, I. Y. Tsimmerman, Y. I. Tretiakova

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, etiology and pathogenesis, classification, diagnostics, treatment

Definitions of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are given, related terminological problems are discussed, prevalence of UC and CD in the population is considered along with their etiology, pathogenesis, clinical symptoms, complications and extraintestinal (systemic) lesions. Classification and diagnostics of UC and CD are discussed with special reference to current international recommendations on their diagnostics and differential treatment, rejuvenation and extraintestinal lesions.