



Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника

А.В. Каграманова, А.И. Парфенов, О.В. Князев

Адрес для переписки: Анна Валерьевна Каграманова, kagramanova@me.com

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта в силу тяжести течения, частоты осложнений и летальности. Поздняя, несвоевременная диагностика ВЗК приводит к увеличению частоты рецидивов, числа тяжелых форм заболевания, осложнений и повышает частоту сложных оперативных вмешательств, а следовательно, процент инвалидизации больных молодого трудоспособного возраста. В статье проанализированы современные подходы к диагностике и терапии ВЗК. Важно информировать терапевтов и врачей других специальностей об основных принципах диагностики ВЗК. Это обеспечит адекватный подход к выбору персонализированной схемы лечения ВЗК. Сделан вывод о необходимости раннего выявления резистентности к терапии глюкокортикостероидами и назначения при наличии показаний иммуносупрессорной, биологической терапии, а также хирургического лечения в случае развития опасных для жизни осложнений.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, своевременная диагностика, приверженность терапии

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые объединяют болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими прогрессирующими аутоиммунными заболеваниями неизвестной этиологии, поражающими преимущественно подвздошную и толстую кишку с развитием разнообразных кишечных и внекишечных проявлений. ВЗК представляют одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастро-

энтерологии, что обусловлено высоким и постоянно растущим уровнем заболеваемости, малоизученным этиопатогенезом, непрогнозируемым прогрессирующим течением и сложностями в выборе лечебной тактики. Социальная значимость ВЗК обусловлена преобладанием заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста, а также снижением качества жизни из-за хронизации процесса, а следовательно, частого стационарного лечения. Результаты мас-

штабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о постоянном росте заболеваемости данной патологией в мире, в том числе в России. ВЗК манифестируют, как правило, у лиц в возрасте от 20 до 40 лет. От 30 до 50% случаев развития заболевания регистрируются в детской популяции [1].

Последнее время в мире отмечается рост заболеваемости и распространенности ВЗК. Заболеваемость ВЗК в среднем составляет 4,1 на 100 000 населения для ЯК и 0,8 на 100 000 населения для БК. В 2014 г. самый высокий уровень заболеваемости ВЗК зарегистрирован в Швеции (38,3 на 100 000 населения), Финляндии (26,2 на 100 000 населения) и Венгрии (23 на 100 000 населения). При этом ежегодный прирост заболеваемости – от пяти до 20 случаев на 100 000 населения. Причем данный показатель продолжает увеличиваться (приблизительно в шесть раз за последние 40 лет) [2].

В России также отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По показателю заболеваемости среди европейских стран Россия занимает 10-е место – 5,1 на 100 000 населения [3].

По данным Министерства здравоохранения РФ, прирост ЯК с 2012 по 2015 г. составил 31,7%, БК – 20,4%. Согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований, распространен-

ность ВЗК в России составляет 19,3–29,8 на 100 000 населения для ЯК, 3,0–4,5 на 100 000 населения – для БК.

### Патогенез

Причины возникновения ВЗК до настоящего времени не до конца изучены. Попытки связать развитие заболевания с одним этиологическим фактором, например бактериальным или вирусным поражением, генетической предрасположенностью, аллергической или стрессовой реакцией, не увенчались успехом. Исходя из современных представлений, ВЗК относятся к многофакторным заболеваниям, возникновение которых обусловлено сложным взаимодействием в наследственно предрасположенном организме факторов внешней среды, запускающих ряд иммунных механизмов с развитием так называемой аутоиммунной агрессии. Вследствие такой агрессии клетки иммунной системы начинают атаковать кишечник и в его слизистой оболочке скапливаются лейкоциты, выделяющие провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли (ФНО) альфа. В конечном итоге развивается хроническое воспаление стенки кишечника, опосредованное дисбалансом врожденной и адаптивной иммунной систем [4].

Высказываются предположения о роли патогенной микрофлоры в развитии ВЗК. Ученые не исключают, что причиной ВЗК может быть патоген, который не удается обнаружить современными методами. Последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о причастности кишечных бактерий-комменсалов к патогенезу ВЗК. Определенная роль отводится анаэробным бактериям, таким как *Bacteroides* и *Clostridium* spp., а также грамотрицательным бактериям, в частности *Escherichia coli*. Имеются факты, явно свидетельствующие о том, что взаимодействие между грамотрицательной бактериальной флорой кишечника и врожденным иммунным ответом – один из важнейших элементов

в патогенезе БК. В ряде исследований показано увеличение числа бактериальных антигенов, связанных со слизистой оболочкой кишечника при ВЗК. В связи с этим предполагается, что изменения в слизисто-эпителиальном слое кишечника больных ВЗК способствуют более тесной ассоциации кишечных бактерий со слизистой оболочкой. Несмотря на отсутствие более агрессивных патогенных бактерий, тесная связь слизистой оболочки эпителия с комменсальными бактериями у таких пациентов может быть потенциальным фактором развития болезни. Однако даже при участии инфекционного агента в патогенезе ВЗК существенную роль в развитии ВЗК играют генетические факторы [5, 6].

Благодаря прогрессу в изучении генетической основы ЯК и БК стало понятно, что причиной ВЗК является не патология одного гена, приводящая к простому равномерному заболеванию, а результат изменений сложных путей и, как следствие, формирование множества сложных специфических субфенотипов. Учитывая данные исследований общегеномных ассоциаций (GWAS), было высказано предположение, что именно нарушение регуляции врожденной и адаптивной иммунной систем способствует развитию ВЗК. В настоящее время выявлено свыше 200 локусов генов, ассоциированных с развитием данной патологии [7].

Одним из основных генов, подлежащих изучению в связи с развитием БК, является CARD15 (ранее известный как NOD2). Этот ген отвечает за распознавание клеточной стенки бактерий, кодирующей NF- $\kappa$ B, медиатор провоспалительных цитокинов и защитных молекул, который обрабатывает чужеродный антиген и обеспечивает гомеостаз. Другой ген, мутация которого является одной из причин БК, – IL-23R [8]. Этот ген отвечает за синтез белка рецептора интерлейкина 23 (IL-23), который присутствует на поверхности большинства иммунных клеток (Т-клетки, НК-

клетки, моноциты и дендритные клетки) и опосредует провоспалительные пути против патогенов. При мутации белка ATG16L1, ответственного за процессы аутофагии, поражается подвздошная кишка (илеит) при БК [9]. Помимо CARD15, IL-23R и ATG16L1 развитию БК способствует мутация в генах TNFSF15, CTLA4 и IBD5. На данный момент роль генетики в развитии ЯК доказана в меньшей степени, чем в развитии БК. Установлено, что гены, подобные DLG5, отвечающие за поддержание целостности стенки кишечника, способствуют повышению предрасположенности к ЯК. Помимо DLG5 изучается роль генов MDR1 и ECM1 в развитии ЯК [10].

Выявление этих и других локусов – один из компонентов сложной системы, которая могла бы объяснить, как полиморфизм этих генов влияет на увеличение риска развития ВЗК. Показано, что генетические факторы риска, взаимодействуя друг с другом, способствуют развитию различных заболеваний кишечника.

Одним из звеньев патогенеза, которые в настоящее время успешно используются в качестве мишеней для разработки новых препаратов, являются молекулы адгезии, вызывающие миграцию клеток из сосудистого русла в очаг воспаления. Адгезия лимфоцитов к эндотелию сосудов кишечника – ключевой этап миграции клеток воспаления из сосудистого русла в стенку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поддержании хронического воспаления при ВЗК [11]. Альфа-4-бета-7-интегрин является молекулой адгезии и экспрессирован на поверхности Т-клеток, мигрирующих в ЖКТ при ВЗК. MAdCAM-1 (молекула клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1) экспрессируется главным образом на клетках эндотелия сосудов в кишечнике. Взаимодействие альфа-4-бета-7-интегрин с MAdCAM-1 играет ведущую роль в миграции Т-лимфоцитов, вызывающих хронический воспалительный процесс при ВЗК [12, 13].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
<i>Клинические</i>		
Кровянистая диарея	90–100%	50%
Опухолевидные образования в брюшной полости	Очень редко	Часто
Перианальная локализация	Не бывает	30–50%
Колоноскопия: наличие проктита	100%	50%
<i>Гистология: распространение</i>	Слизистая оболочка	Трансмуральное
Клеточные инфильтраты	Полиморфноядерные	Лимфоцитарные
Уменьшение бокаловидных клеток	Часто	Отсутствует
Гранулемы	Отсутствуют	Имеют диагностическое значение
<i>Рентгенологические</i>		
Распространение	Диффузное	Сегментарное
Симметрия	Имеется	Отсутствует
Язвы	Поверхностные	Глубокие
Стриктуры	Очень редко	Часто
Свищи	Очень редко	Часто

### Диагностика

ВЗК – хронические рецидивирующие заболевания, поэтому симптомы варьируются от умеренных до тяжелых во время рецидивов и могут исчезать или уменьшаться в период ремиссий. При ЯК отмечается протяженное (непрерывное) негранулематозное воспаление слизистой оболочки прямой и ободочной (на различном протяжении) кишки. Основными кишечными симптомами при ЯК являются кишечные кровотечения, диарея, боль в животе. У некоторых больных, преимущественно с язвенным проктитом, могут иметь место запоры и тенезмы [14]. Для БК характерно гранулематозное трансмуральное прерывистое воспаление, которое может возникнуть в любом органе пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала. При БК чаще наблюдаются кишечные симптомы, такие как боль в животе, диарея, кишечные кровотечения, свищи прямой кишки. Перианальные поражения могут встречаться при БК, предшествуя развитию болезни, что приводит к несвоевременной диагностике заболевания [15].

Однозначных диагностических критериев, так называемого золотого стандарта ВЗК не существует. Диагноз устанавливают на основа-

нии данных анамнеза, клинической картины и типичных эндоскопических и гистологических изменений. Проведение дополнительных инструментальных и лабораторных исследований необходимо для дифференциальной диагностики таких заболеваний, как острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, кампилобактериоз, иерсиниоз, амебиаз, паразитозы), антибиотикоассоциированные поражения кишечника (в том числе обусловленные *C. difficile*), туберкулез кишечника, системные васкулиты, неоплазии толстой и тонкой кишки, дивертикулит, аппендицит, эндометриоз, солитарная язва прямой кишки, ишемический колит, актиномикоз, лучевые поражения кишечника и синдром раздраженного кишечника, микроскопические колиты (коллагеновые и лимфоцитарные). При исключении всех указанных заболеваний на следующем этапе дифференциальной диагностики проводится верификация клинических диагнозов ЯК и БК (табл. 1).

ВЗК могут дебютировать не только симптомами со стороны ЖКТ, но и внекишечными проявлениями, затрудняя диагностику, отодвигая начало адекватной терапии, ухудшая прогноз заболевания. Около 50% больных ВЗК за весь период

болезни имеют по крайней мере одно из внекишечных проявлений. Знание внекишечных проявлений ВЗК имеет огромное практическое значение для ранней диагностики ВЗК, когда остальные симптомы, в том числе кишечные, либо отсутствуют, либо протекают субклинически [16]. Установление диагноза на этапе дебюта внекишечных проявлений ВЗК способствует назначению своевременной адекватной терапии, обеспечивает более стойкую ремиссию и профилактику осложнений и формирования резистентности к лечению.

Проблема поздней диагностики ВЗК остается актуальной в силу повышения частоты неблагоприятных исходов заболевания из-за увеличения продолжительности периода, когда пациенты не получают адекватную терапию [17]. Во многом своевременную диагностику затрудняет то, что ВЗК являются системными заболеваниями с крайне разнообразной кишечной и внекишечной симптоматикой. В России средний срок установления диагноза от появления первых симптомов заболевания составляет 1,5 года при ЯК и 3,5 года при БК. В исследовании IMPACT было показано, что у пациентов с БК тонкой кишки (преимущественно с поражением подвздошной кишки) в возрасте до 40 лет средний период постановки правильного диагноза превышает 24 месяца [18]. Из 4990 участников исследования 20% пациентов в течение пяти лет с момента появления первых симптомов заболевания не был поставлен верный диагноз, что отрицательно влияло на качество жизни и прогноз заболевания [19].

В других исследованиях также было показано, что поздняя диагностика ВЗК приводит к более частому развитию осложнений заболевания, частым оперативным вмешательствам и снижению эффективности терапии [20, 21]. В исследовании, проведенном в трех центрах Франции, средний срок постановки диагноза БК составил пять месяцев, что существенно ниже показателей в швейцарской когорте больных ВЗК.



# NB

Скорее всего это объясняется лучшей доступностью медицинской помощи во Франции. Плохой прогноз ВЗК наряду с низкой вероятностью ответа пациентов на иммуносупрессорную и биологическую терапию при назначении в более поздние стадии заболевания коррелировал с длительностью периода постановки диагноза более 13 месяцев.

В ретроспективном исследовании с участием 165 пациентов с БК и 130 пациентов с ЯК также изучали факторы, способные влиять на позднюю диагностику и связанные с этим исходы заболеваний при ВЗК. Средний срок диагностики ВЗК составил от 6,2 до 2,4 месяца у пациентов с ЯК и БК соответственно. При БК наличие перианальных симптомов до постановки диагноза коррелировало с поздней диагностикой БК. При этом у пациентов с ЯК не выявлено каких-либо клинических факторов, связанных с поздней диагностикой ЯК. Несвоевременная диагностика, стриктурирующий и пенетрирующий фенотипы заболеваний были связаны с более высоким риском хирургического лечения БК. При ЯК поздняя диагностика служила единственным фактором, повышавшим риск проведения оперативного лечения [22]. S. Nahon и соавт. обозначили две важные стратегии, которые могут ускорить диагностику ВЗК и оказать благоприятное влияние на течение заболевания в будущем. Во-первых, ранняя диагностика ВЗК врачами общей практики и другими специалистами первичного амбулаторного звена может способствовать снижению периода диагностической задержки. В этой ситуации важно выявление предикторов развития ВЗК (см. врез) (в зарубежной литературе – «красные флаги ВЗК») [23, 24]. Во-вторых, важно своевременное назначение препаратов, предупреждающих развитие необратимых структурных повреждений кишечника и помогающих контролировать воспаление и течение заболевания.

Проблема своевременной диагностики ВЗК особенно актуальна

## Предикторы развития ВЗК

- Незаживающие перианальные поражения в анамнезе
- Повышение температуры в течение трех месяцев
- Потеря веса более 5% привычной массы тела за три месяца
- Хроническая анемия
- Хроническая диарея (свыше трех раз в сутки, более четырех недель)
- Ночная диарея
- Постоянная абдоминальная боль
- Кишечное кровотечение
- Внекишечные проявления

в связи с тем, что данная патология является одним из факторов риска развития злокачественных опухолей кишечника.

Риск развития рака толстого кишечника при ЯК после восьми лет с момента установления диагноза и в отсутствие контроля активности заболевания значительно повышается. Подобный риск существует и при БК, если в процесс вовлечена значительная часть ободочной кишки. Кроме того, риск возрастает, если заболевание длительное, начало болезни приходится на ранний возраст и в семейном анамнезе имеется спорадический колоректальный рак. При наличии такого внекишечного проявления ВЗК, как первичный склерозирующий холангит, следует помнить о высоком риске развития холангиокарциномы и колоректального рака. Риск развития аденокарциномы тонкой кишки высок при локализации БК в этом отделе кишечника, но это осложнение встречается редко [25].

## Лечение

Несмотря на достижения фундаментальной медицины и широкий спектр применяемых лечебных средств, рост заболеваемости ВЗК отмечается среди наиболее трудоспособного населения. В 35% случаев развивается стероидорезистентное или стероидозависимое течение ВЗК. Гормональная резистентность определяется в случае отсутствия

положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей при тяжелой атаке, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем семи дней; или в случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение двух недель. О гормональной зависимости можно говорить при увеличении активности болезни, которая возникла при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение трех месяцев от начала лечения; или возникновении рецидива болезни в течение трех месяцев после окончания лечения ГКС. Кроме этого у больных также может отмечаться резистентность к иммуносупрессорным препаратам, что приводит к развитию тяжелых осложнений, оперативным вмешательствам и инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста.

Лечебные мероприятия при ВЗК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [26].

Терапия ВЗК должна базироваться на принципах доказательной медицины. Целями лечения ВЗК являются индукция и поддержание клинической и эндоскопической



ремиссии без постоянного применения ГКС, предотвращение развития структурных повреждений кишечника, улучшение качества жизни больного, а при прогрессировании процесса – своевременное назначение хирургического лечения. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (кровотечение, стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводимой терапии, а также риском развития осложнений ВЗК [27, 28].

Постоянный прием лекарственных препаратов – важный аспект лечебной стратегии ВЗК. Полное излечение у больных ЯК возможно только при проведении колпроктэктомии. В то же время при БК хирургическое лечение не приводит к излечению и пациентам необходимо продолжать поддерживающую терапию с целью профилактики рецидивов БК.

Эра успешного лечения ВЗК началась в 1942 г. с открытия препаратов 5-АСК (когда появился сульфасалазин). Эти препараты применяются в качестве терапии первой линии легких и среднетяжелых форм ЯК, для купирования обострения заболевания, индукции и поддержания ремиссии ЯК [29]. Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке представлено несколько препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК): сульфасалазин, Асакол, Пентаса, Салофальк, Мезавант, Месакол, Кансалазин.

Эффективный препарат сульфасалазин характеризуется токсичностью, обусловленной сульфаниламидной частью препарата. У 15–20% больных регистрируются побочные реакции на сульфасалазин, в частности олигоспермия. Это важно учитывать, поскольку пик заболеваемости ВЗК приходится на возраст от 20 до 40 лет [30]. Сульфасалазин нарушает всасывание фолиевой кислоты, что приводит к развитию мегалобластной анемии. Уровень по-

бочных эффектов сульфасалазина зависит от фенотипа ацетилирования пациента. В свою очередь Асакол – единственный препарат месалазина, прием которого не рекомендован во время беременности. Доказано, что дибутифталат, содержащийся в оболочке препарата, способствует формированию аномалий развития мочеполовой системы у плода. Помимо пероральных форм месалазина необходимо применять препараты местной терапии, которые назначаются при поражении дистальных отделов толстой кишки или левостороннем поражении. Комбинированная терапия препаратами 5-АСК эффективнее монотерапии пероральным месалазином при легком и среднетяжелом ЯК. Среди препаратов 5-АСК для местной терапии выделяют свечи (их действие распространяется только на прямую кишку), пену (для лечения воспаления в прямой и сигмовидной кишке) и микроклизмы (достигают левого изгиба ободочной кишки).

Противовоспалительный эффект месалазина преимущественно местный (на слизистую оболочку кишечника), поэтому важны концентрация препарата, контактирующего с кишечной стенкой, и длительность такого контакта. Противовоспалительное действие пероральных форм 5-АСК реализуется с помощью специальных фармакологических технологий, что помогает поддерживать высокую концентрацию месалазина на всем протяжении толстой кишки и тем самым способствует длительной ремиссии заболевания [31]. Высвобождение месалазина в просвет кишечника зависит от формы выпуска лекарственного средства, его оболочки, структуры и pH среды. Особенностью одного из препаратов 5-АСК Пентаса является то, что высвобождение месалазина не зависит от pH и терапевтический эффект обеспечивается на всем протяжении от двенадцатиперстной до прямой кишки.

Таблетки Пентаса представляют собой микрогранулы месалазина, покрытые оболочкой из этилцеллюлозы. Действие препарата начи-

нается уже через 15–20 минут после его приема. При этом высвобождение месалазина происходит непрерывно с постоянной скоростью доставки лекарственного вещества на всем протяжении ЖКТ. К преимуществам препарата Пентаса в гранулах относятся отсутствие демпинга дозы, что исключает высокие концентрации в плазме крови, хорошая переносимость большинством пациентов, у которых ранее отмечалась непереносимость сульфасалазина, а также отсутствие неблагоприятного влияния на подвижность сперматозоидов.

При использовании препаратов месалазина крайне важен такой аспект, как комплаентность: несоблюдение рекомендаций приема препаратов 5-АСК опасно рецидивом заболевания.

Гибкое дозирование один-два раза в сутки и широкий диапазон форм выпуска препарата Пентаса (в том числе суппозиторий в дозе 1 г для местного применения) повышают комплаентность и качество жизни пациентов [32].

Согласно Европейскому консенсусу ЕССО и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита, для индукции ремиссии месалазин назначают в дозе 2–4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) перорально в сочетании с местной терапией препаратами 5-АСК или местными ГКС. Частота приема препарата – одна из составляющих высокой приверженности терапии, а следовательно, снижения риска развития рецидива заболевания, потребности в хирургических вмешательствах, госпитализации и соответственно экономических затрат на лечение больных ЯК [33]. У пациентов, не приверженных терапии 5-АСК, риск рецидива в пять раз выше [34].

По данным Капе и соавт., приверженность пациентов с ЯК поддерживающей терапии составляет 39% при двукратном, 27% при трехкратном и 6% при четырехкратном приеме препарата. Приверженность терапии 5-АСК представляется основой для достижения лучших

результатов лечения у пациентов с ЯК и остается определяющим фактором, ассоциированным с рецидивом заболевания.

Идентифицированы следующие факторы, определяющие приверженность лечению: пол, возраст, прием ГКС, влияние сопутствующего диагноза или иного хронического заболевания. Например, результаты регрессионного анализа показали, что мужчины пожилого возраста (старше 60 лет), принимавшие ГКС, имели более высокую приверженность приему 5-АСК. Отсутствие приверженности терапии у пациентов с хроническими заболеваниями достигает 50% в развитых странах. В развивающихся странах этот показатель еще выше. Отсутствие приверженности у пациентов ВЗК связано с повышением активности заболевания, рецидивом заболевания, потерей ответа к анти-ФНО-терапии, высокой морбидностью и смертностью (например, от колоректального рака), повышением расходов на медицинское обслуживание, низким качеством жизни и высокой частотой инвалидности. При достижении клинического ответа доза препаратов 5-АСК может быть уменьшена до 2 г/сут.

Согласно Российским клиническим рекомендациям, для поддерживающей терапии месалазин (5-АСК) назначается перорально 1,5–2 г/сут. Дополнительно рекомендуется ректальное введение месалазина 1–2 г три раза в неделю [35]. Назначение 5-АСК в дозах ниже рекомендованных или их самостоятельное снижение пациентом могут привести к срыву клинической ремиссии. Эффективность месалазина при БК ограничена. В случае первой легкой атаки БК илеоцекальной локализации при достижении клинической ремиссии (индекс активности болезни Крона  $\leq 150$ ) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут, однако доказательной базы для этого положения пока нет [26].

При ВЗК крайне важна своевременная оценка эффективности проводимой терапии. В ходе ведения

больного возможна неинвазивная оценка заживления слизистой оболочки (эндоскопической ремиссии, адекватности поддерживающей терапии) – исследование концентрации фекального кальпротектина с периодичностью не реже одного раза в три месяца. Отсутствие эффекта при использовании пероральных форм 5-АСК в сочетании с местным месалазином – показание к назначению ГКС. В настоящее время помимо системных ГКС (преднизолон, метилпреднизолон) доступны топические формы ГКС – будесонид для лечения БК илеоцекальной локализации легкой и среднетяжелой атаки и будесонид ММХ (мультиматричная система доставки – Кортимент) в случае легкой и среднетяжелой атаки ЯК при проктите, левостороннем и тотальном поражении. Технология ММХ способствует целенаправленной доставке препарата по всей длине толстой кишки с минимизированными побочными системными эффектами. Активные субстанции препарата защищены от кислотной среды и ферментов верхних отделов ЖКТ. Благодаря ММХ-технологии индукция ремиссии ЯК легкой и среднетяжелого течения достигается в течение восьми недель применения Кортимента при однократном режиме дозирования, что с учетом низкой частоты системных побочных эффектов повышает приверженность пациентов терапии. ГКС не применяются в качестве поддерживающей терапии ВЗК, а также назначаются на период не более 12 недель [36]. Во время терапии и в течение 12 недель после окончания приема ГКС необходимо в ранние сроки распознать формирование гормональной зависимости и резистент-

ности к ним, поскольку следующая степень лечения больших ВЗК предполагает назначение иммуносупрессорной и биологической терапии.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяемые при ВЗК, способствуют увеличению длительности периода ремиссии, снижению риска рецидивов, преодолению гормонозависимости и гормонорезистентности, уменьшению частоты оперативных вмешательств и улучшению качества жизни больных [37]. При ВЗК применяют следующие ГИБП: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол или ведолизумаб (табл. 2). Для больных с активной БК со стероидорезистентностью, стероидозависимостью или при неэффективности иммуносупрессоров (рецидив через 3–6 месяцев после отмены ГКС на фоне АЗА/6-МП (6-меркаптопурина)) показана биологическая терапия в виде индукционного курса с последующим переходом на длительное поддерживающее лечение [38]. Отсутствие ответа на биологическую терапию определяется в течение 12 недель. После достижения ремиссии любым из биологических препаратов следует перейти к поддерживающей терапии (с иммуносупрессорами или без них) по схеме, указанной в инструкции по применению [38]. Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг) [39]. Для адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба пэгولا целесообразность такой комбинации не доказана [40, 41]. При эффективности индукционного курса биологических препаратов поддерживающая терапия проводится ими же как минимум

Таблица 2. Сравнительная характеристика генно-инженерных биологических препаратов

Препарат	Показания	Способ введения	Принцип действия
Ведолизумаб	ЯК/БК	Внутривенно	Селективный
Инфликсимаб	ЯК/БК	Внутривенно	Системный
Адалимумаб	ЯК/БК	Подкожно	Системный
Голимумаб	ЯК	Подкожно	Системный
Цертолизумаба пэгол	БК	Подкожно	Системный



в течение двух лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к рецидиву заболевания в короткие сроки [42].

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО-препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами не доказана. Потеря ответа на анти-ФНО-терапию может привести к нарастающей активности заболевания, осложнениям и необходимости хирургического лечения [35].

### Заключение

Адекватная и своевременная диагностика ВЗК чрезвычайно важна для успешного лечения и прогноза заболевания в целом. Поздние сроки первичной диагностики ВЗК как в России, так и в странах Европы могут быть обусловлены наличием определенных недостатков в организации медицинской помощи больным, например ограниченным применением диагностических алгоритмов, отсутствием четкого порядка оказания помощи и маршрутизации пациентов на различных этапах оказания медицинской помощи.

В связи с этим особую актуальность приобретает создание региональных и городских центров ВЗК – объединений специалистов и ресурсов здравоохранения на базе лечебных учреждений, включающих гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов, морфологов, специалистов УЗИ и лучевой диагностики, знакомых с проблематикой ВЗК. Мультидисциплинарный подход к лечению больных ВЗК позволит в ранние сроки выбрать индивидуальную эффективную стратегию лечения, модифицировать течение болезни и улучшить качество жизни пациентов. ©

### Литература

1. M'Koma A.E. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem // Clin. Med. Insights. Gastroenterol. 2013. Vol. 6. P. 33–47.
2. Burisch J., Pedersen N., Cukovic-Cavka S. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort // Gut. 2014. Vol. 63. № 4. P. 588–597.
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
4. Scaldaferrri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis // J. Dig. Dis. 2007. Vol. 8. № 4. P. 171–178.
5. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease // Gut. 2007. Vol. 56. № 1. P. 61–72.
6. Fava F., Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend or foe? // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 5. P. 557–566.
7. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // Nature. 2012. Vol. 491. № 7422. P. 119–124.
8. Maillard M.H., Snapper S.B. Cytokines and chemokines in mucosal homeostasis / Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C., eds. Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: WileyBlackwell, 2010. P. 119–156.
9. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W. Autophagy in immunity and inflammation // Nature. 2011. Vol. 469. № 7330. P. 323–335.
10. Kaser A., Blumberg R.S. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. № 6. P. 1738–1747.
11. Masopust D., Choo D., Vezys V. et al. Dynamic T cell migration program provides resident memory within intestinal epithelium // J. Exp. Med. 2010. Vol. 207. № 3. P. 553–564.
12. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 8. P. 699–710.
13. Peyrin-Biroulet L., Desreumaux P., Sandborn W.J., Colombel J.F. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9632. P. 67–81.
14. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // J. Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. № 10. P. 991–1030.
15. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008.
16. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: Издательство «Триада», 2002.
17. Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags // Dig. Dis. Sci. 2016. Vol. 61. № 11. P. 3097–3098.
18. Vavricka S.R., Spigaglia S.M., Rogler G. et al. Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18. № 3. P. 496–505.
19. Ghosh S., Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey // J. Crohns Colitis. 2007. Vol. 1. № 1. P. 10–20.
20. Pellino G., Sciaudone G., Selvaggi F., Riegler G. Delayed diagnosis is influenced by the clinical pattern of Crohn's disease and affects treatment outcomes and quality of life in the long term: a cross-sectional study of 361 patients in Southern Italy // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 2. P. 175–181.
21. Li Y., Ren J., Wang G. et al. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: a retrospective study in Chinese patients // Dig. Liver Dis. 2015. Vol. 47. № 7. P. 544–548.
22. Lee D.W., Koo J.S., Choe J.W. et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal



# Пентаса®

месалазин



Реклама



## Язвенный колит под контролем: от индукции к ремиссии<sup>2</sup>

1. In the US, Shire US, Inc. sells PENTASA® under a trademark license from Ferring and in Japan Kyorin distributes PENTASA®. Source: IMS Health 2014. Контроль – лечение обострения, поддержание ремиссии и длительная терапия (инструкция по применению препарата Пентаса).  
2. Dignass A. et al. Symptoms resolution and clinical remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: analysis of the PODIUM trial. ECCO poster 2013 P360.

### Краткая информация о препарате Пентаса®

**Регистрационный номер:** П N010197. **Торговое наименование препарата:** Пентаса®. **МНН:** месалазин. **Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг. **Показания к применению:** язвенный колит легкой или средней степени тяжести; болезнь Крона. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к салicyлатам и другим компонентам препарата; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; детский возраст до 6 лет. Если есть одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата следует обязательно проконсультироваться с врачом. **Полный перечень ограничений и информация по применению при беременности и в период грудного вскармливания** содержится в инструкции по применению препарата. **Способ применения и дозы:** таблетки рекомендуется принимать после еды, не разжевывая и не измельчая. Для облегчения проглатывания таблетку можно разделить на несколько частей или растворить в 50 мл холодной воды непосредственно перед приемом. **Взрослые:** острый период: дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения – до 4 г в сутки, разделенных на 2-4 приема. **Поддерживающая терапия:** дозировка подбирается индивидуально. Рекомендуемая доза – 2 г в сутки. Для лечения болезни Крона препарат может быть назначен в суточной дозе до 4 г, разделенной на несколько приемов. **Дети старше 6 лет:** острый период: дозировка подбирается индивидуально, рекомендованная доза в период обострения – 30-50 мг месалазина на 1 кг массы тела в сутки в несколько приемов, максимальная разовая доза – не более 75 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза – не более 4 г. **Поддерживающая терапия:** доза подбирается индивидуально. **Рекомендованная поддерживающая доза – 15-30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов, максимальная суточная доза – не более 2 г (4 г – для лечения болезни Крона). Детям с массой тела менее 40 кг** рекомендуется назначать ½ дозы взрослых, детям с массой тела более 40 кг рекомендуется назначать дозы для взрослых. **Продолжительность терапии** определяется лечащим врачом. **Побочное действие.** Наиболее часто: диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожные высыпания. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий и особых указаний** содержится в инструкции по применению препарата. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел.: (495) 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пентаса®.

**Регистрационный номер:** ЛП-002648. **Торговое наименование препарата:** Пентаса®. **МНН:** месалазин. **Лекарственная форма:** гранулы с пролонгированным высвобождением для приема внутрь. **Состав на 1 пакетик:** дозировка 1 г: действующее вещество: месалазин 1000 мг; вспомогательные вещества: этилцеллюлоза 4-15 мг, повидон К 29/32 50 мг; дозировка 2 г: действующее вещество: месалазин 2000 мг; вспомогательные вещества: этилцеллюлоза 8-30 мг, повидон К 29/32 100 мг. **Показания к применению:** язвенный колит легкой или средней степени тяжести; болезнь Крона. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к салicyлатам и другим компонентам препарата; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; детский возраст до 6 лет. Если есть одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата следует обязательно проконсультироваться с врачом. **Полный перечень ограничений и информация по применению при беременности и в период грудного вскармливания** содержится в инструкции по применению препарата. **Способ применения и дозы:** гранулы рекомендуется принимать после еды, не разжевывая. Содержимое одного пакетика высыпать на язык и запить водой или апельсиновым соком. **Взрослые:** острый период: дозировка подбирается индивидуально. Рекомендованная доза в период обострения – до 4 г в сутки, разделенных на 2-4 приема. **Поддерживающая терапия:** дозировка подбирается индивидуально. Рекомендуемая доза – 2 г в сутки. Для лечения болезни Крона препарат может быть назначен в суточной дозе до 4 г, разделенной на несколько приемов. **Дети старше 6 лет:** острый период: дозировка подбирается индивидуально, рекомендованная доза в период обострения – 30-50 мг месалазина на 1 кг массы тела в сутки в несколько приемов, максимальная разовая доза – не более 75 мг/кг/сутки, максимальная суточная доза – не более 4 г. **Поддерживающая терапия:** доза подбирается индивидуально. **Рекомендованная поддерживающая доза – 15-30 мг/кг/сутки, разделенная на несколько приемов, максимальная суточная доза – не более 2 г (4 г – для лечения болезни Крона). Детям с массой тела менее 40 кг** рекомендуется назначать ½ дозы взрослых, детям с массой тела более 40 кг рекомендуется назначать дозы для взрослых. **Продолжительность терапии** определяется лечащим врачом. **Побочное действие.** Наиболее часто: диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота и кожные высыпания. **Полный перечень побочных эффектов, взаимодействий и особых указаний** содержится в инструкции по применению препарата. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Держатель регистрационного удостоверения и производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел.: (495) 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Пентаса®.

**Регистрационный номер:** П N010197/01. **Лекарственная форма:** суппозитории ректальные 1,0 г. **Показания к применению:** язвенный колит с поражением дистальных отделов толстой кишки (язвенный проктит). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелое поражение печени и/или почек, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, геморрагический диатез; противопоказан для применения в педиатрической практике. **С осторожностью:** аллергия на сульфосалозин, так как возможны реакции гиперчувствительности к салicyлатам, нарушение функции печени и почек. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** допускается применять во время беременности, только если ожидаемая польза превышает над потенциальным риском для плода. На последних 2-4 неделях беременности прием препарата следует отменить. На время приема препарата грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** по 1 суппозиторию 1-2 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 6-8 суппозитория. Если в течение 10 минут после введения суппозитория выведется, то следует ввести другой суппозиторий. Средняя продолжительность лечения составляет 8-12 недель. Максимальная длительность лечения, включая поддерживающую и противорецидивную терапию, не ограничена. **Побочное действие:** наиболее часто – диарея, тошнота, боль в животе, головная боль, рвота, кожные высыпания. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Производитель:** Ферринг Интернешнл Сентер СА, Сан-Пре, Швейцария. С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу: ООО «Ферринг Фармасетикалз», 115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52, стр. 4. Тел.: (495) 287-03-43.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Пентаса®.

GASTRO/PENTASA/003/2018



ООО «НоваяМедика»  
125047, Москва, 1-ая Брестская ул., д. 29  
Тел.: (495) 230 0290  
E-mail: novamedica@novamedica.com  
www.novamedica.com



ООО «ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ»  
115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 4,  
БЦ «Риверсайд Тауэрз»  
Тел.: (495) 287 0343, факс: (495) 287 0342  
E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru



- surgery // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 35. P. 6474–6481.
23. Nahon S., Lahmek P., Lesgourgues B. et al. Diagnostic delay in a French cohort of Crohn's disease patients // *J. Crohns Colitis.* 2014. Vol. 8. № 9. P. 964–969.
  24. Danese S., Fiorino G., Mary J.Y. et al. Development of Red Flags Index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease: an IOIBD Initiative // *J. Crohns Colitis.* 2015. Vol. 9. № 8. P. 601–606.
  25. Jess T., Loftus E.V.Jr., Velayos F.S. et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota // *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. № 4. P. 1039–1046.
  26. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // *J. Crohns Colitis.* 2010. Vol. 4. № 1. P. 28–62.
  27. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults // *Gut.* 2004. Vol. 53. Suppl. 5. P. V1–16.
  28. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Подикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения // *Фарматека.* 2013. № 2. С. 42–46.
  29. Ham M., Moss A.C. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 5. № 2. P. 113–123.
  30. M'Koma A.E. Diagnosis inflammatory bowel disease: an expanding global health problem // *Clin. Med. Insights Gastroenterol.* 2013. Vol. 6. P. 33–47.
  31. D'Inca R., Paccagnella M., Cardin R. et al. 5-ASA colonic mucosal concentrations resulting from different pharmaceutical formulations in ulcerative colitis // *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. № 34. P. 5665–5670.
  32. Freeman H.J. Medical management of ulcerative colitis with a specific focus on 5-aminosalicylates // *Clin. Med. Insights Gastroenterol.* 2012. Vol. 5. P. 77–83.
  33. Lachaine J., Yen L., Beauchemin C., Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database // *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. ID23.
  34. Kane S., Huo D., Aikens J., Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 114. № 1. P. 39–43.
  35. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита // *Колопроктология.* 2017. № 1 (59).
  36. Steinhart A.H., Ewe K., Griffiths A.M. et al. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 4. CD000301.
  37. Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника // *Доказательная гастроэнтерология.* 2014. № 2. С. 17–23.
  38. Feagan B.G., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21. № 4. P. 373–384.
  39. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 15. P. 1383–1395.
  40. Yarur A.J., Rubin D.T. Therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor agents in patients with inflammatory bowel diseases // *Inflamm. Bowel Dis.* 2015. Vol. 21. № 7. P. 1709–1718.
  41. Steenholdt C., Bendtzen K., Brynskov J., Ainsworth M.A. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies // *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22. № 8. P. 1999–2015.
  42. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146. № 2. P. 392–400.e3.

### Relevant Problems of Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Diseases

A.V. Kagramanova, A.I. Parfyonov, O.V. Knyazev

A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Health Department of Moscow*

Contact person: Anna Valeryevna Kagramanova, kagramanova@me.com

*Inflammatory bowel disease (IBD) occupies one of the leading positions in the structure of diseases of the gastrointestinal tract due to the severity of the course, the frequency of complications and mortality. Late, untimely diagnosis of IBD leads to an increase in the frequency of relapses, the number of severe forms of the disease, complications and increases the frequency of complex surgical interventions, and consequently, the percentage of young patients of working age disability. The article analyzes the current approaches to the diagnosis and therapy of IBD. It is important to inform therapists and doctors of other specialties about the GCS diagnosis basic principles. This will ensure an adequate approach to the selection of personalized treatment regimen for IBD. The conclusion is made about the need for early detection of resistance to therapy with glucocorticoids and administration in the presence of indications of immunosuppressive, biological therapy, as well as surgical treatment in the case of life-threatening complications.*

**Key words:** *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, timely diagnosis, adherence to therapy*