

**ГОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. профессора В. Ф. Войно – Ясенецкого
Минздравсоцразвития РФ»
Кафедра Внутренних болезней № 2 с курсом ПО.**

**Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.
Проверил: к.м.н. Путинцева И.В.**

**РЕФЕРАТ на тему:
«Современные подходы к лечению болезни Крона»**

Выполнила: врач-ординатор Веселова Н.Е.

Красноярск, 2018 г.

Содержание:

- Определение
- Этиология и патогенез
- Классификация
- Диагностика
- Лечение

Определения

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки.

Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th2-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли альфа и молекул клеточной адгезии. Результатом этих реакций становится лимфоплазматическая инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК.

При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением острого тяжелого колита) и носит диффузный характер.

Классификация

Надлежащая классификация ЯК по протяженности поражения, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов (УДД – 1b, УУР – В), а также периодичность скрининга на колоректальный рак (УДД – 2, УУР – В) [4].

Для описания протяженности поражения применяется Монреальская классификация оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки

Монреальская классификация ЯК по протяженности поражения

Проктит	Поражение ограничено прямой кишкой
Левосторонний колит	Поражение распространяется до левого изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит)
Тотальный колит	Поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом)

По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания):
2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются простые критерии Truelove-Witts, как правило, применяемые в повседневной клинической практике, и индекс активности ЯК (индекс Мейо; DAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК

Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5°C	>37,5°C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

В клинической практике нередко встречается так называемая «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК, характеризующаяся диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38°C, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ [7,8]. Подходы к лечению такого колита отличаются от обычных. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acutesevereUC)

Тяжесть атаки согласно индексу активности ЯК (индекс Мейо)

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	на 1–2/день больше обычной	На 3–4/день больше обычной	на 5/день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние
Среднетяжелая и тяжелая атака констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше.				

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в Таблице 6. и применяется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Классификация ЯК в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
---	-------------------------------	-----------------------------	------------------------------

Норма или неактивное заболевание	Легкая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Легкая контактная ранимость.	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, умеренная контактная ранимость, эрозии).	Спонтанная ранимость, изъязвления.
----------------------------------	--	--	------------------------------------

Диагностика

Жалобы и анамнез

К основным клиническим симптомам язвенного колита относятся диарея и/или ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка. Основные симптомы перечислены в таблице 7.

Для ЯК, в отличие от болезни Крона (БК), боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом.

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса (в англоязычной литературе их часто называют «сопутствующими аутоиммунными заболеваниями»), имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

При сборе анамнеза следует провести подробный опрос пациента, включающий, в частности, сбор информации о поездках в южные страны, непереносимости каких-либо продуктов, принимаемых лекарствах (в частности, антибиотиках и нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС)), курении и о наличии воспалительных и злокачественных заболеваний кишечника у родственников.

Физикальное обследование

Физикальное обследование в обязательном порядке должно включать осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки и ректороманоскопию. При физикальном осмотре могут быть обнаружены различные проявления ЯК, включая лихорадку, периферические отеки, дефицит питания, наличие признаков перфорации или токсической дилатации толстой кишки, а также внекишечных проявлений.

Лабораторная диагностика

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты. При остром течении ЯК (первой атаке заболевания) необходимо выполнить бактериологическое и микроскопическое исследование кала для исключения острой кишечной инфекции. Как при дебюте заболевания, так и при обострениях, рекомендуется исследование токсинов А и В *C.difficile* (особенно, при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре). Данное исследование также рекомендуется выполнять при тяжелом развитии резистентности к проводимой терапии. Для выявления инфекции в 90% случаев требуется минимум 4 образца кала. При первичной дифференциальной диагностике язвенного колита с функциональными заболеваниями кишечника, а также для неивазивной оценки активности воспалительного процесса в кишечнике на фоне лечения возможно исследование уровня фекального кальпротектина. Лабораторные проявления ЯК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления или на фоне

стероидной терапии), тромбоцитоз. Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопропротеинемия (в частности, гипоальбуминемия), а также повышение щелочной фосфатазы, что является возможным проявлением ассоциированного с ЯК первичного склерозирующего холангита.

Инструментальная диагностика

Диагностика ЯК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. Для подтверждения диагноза необходимы следующие мероприятия:

- Осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, ректороманоскопия
- Обзорная рентгенография брюшной полости (при тяжелой атаке) для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки;
- Колоноскопия с илеоскопией:

Это обязательная процедура для установления диагноза ЯК, а также для решения вопроса о колэктомии;

- Биопсия слизистой оболочки толстой кишки: о при первичной постановке диагноза; о при сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза. При необходимости дифференциальной диагностики или при невозможности проведения полноценной илеоколоноскопии рекомендуются рентгенологические исследования:
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием кишечника;
- Компьютерная томография (КТ) с контрастированием кишечника;

При невозможности выполнения указанных исследований допустимо проведение ирригоскопии с двойным контрастированием (для оценки протяженности поражения в толстой кишке, уточнения наличия образований, стриктур и др.).

Дополнительные исследования при показаниях:

- трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки;
- трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала;
- фиброгастродуоденоскопия;
- видеокапсульная эндоскопия;
- одно- или двухбаллонная энтероскопия.

Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом диагностики ЯК, однако, специфичные эндоскопические признаки отсутствуют. Наиболее характерными являются непрерывное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой, начинающееся в прямой кишке и распространяющееся проксимальнее, с четкой границей воспаления

К микроскопическими признакам ЯК относятся деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки), «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмодитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

Лечение

Принципы терапии

Лечебные мероприятия при ЯК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК .

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.

Ниже представлены рекомендации по выбору препаратов для индукции и поддержания ремиссии в зависимости от протяженности поражения и тяжести атаки .

Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.

Терапия включает назначение суппозиториев с месалазином (1-2 г/сут.) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сутки). Оценка терапевтического ответа производится через 2 недели. При положительном ответе лечение в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель.

Тяжёлое течение (развивается крайне редко)

При тяжелом язвенном проктите назначают системные ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки (возможно назначение топических стероидов – будесонид ММХ в дозе 9 мг в сутки), в комбинации с местной терапией месалазином (суппозитории, ректальная пена) или ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг в сутки, свечи с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки).

В случае первой атаки поддерживающая терапия при достижении ремиссии проводится местными формами препаратов месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1-2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (регулярное применение, терапия по требованию или терапия «выходного дня») или в комбинации с пероральным месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 1,2-2 г – не менее 2 лет. При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС (системных или топических), одновременно назначают АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) и дальнейшая поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами (АЗА или 6-МП) не менее 2 лет.

Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака.

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 2,4-3 г/сут. (или сульфасалазин 4 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель.

При отсутствии эффекта от комбинированной терапии препаратами 5-АСК целесообразно назначение ректальных форм ГКС: ректальной пены будесонид 2 мг в сутки или суспензии гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения.

Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака.

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение перорального месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 3-4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности) [33] (УДД – 1а, УУР – А). Терапевтический ответ оценивается через 2 недели. При положительном ответе терапия продолжается до 6-8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия препаратами месалазина (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2-2,4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г x 2 раза в неделю (терапия «выходного дня»). Допустимо назначение сульфасалазина 2 г/сут вместо месалазина.

При отсутствии эффекта от 5-АСК показано пероральное назначение топических (только при среднетяжёлой форме) или системных ГКС. Системные ГКС назначают в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, топические (будесонид ММХ) в дозе 9 мг/сут в течение 8 недель [36-38]. Показана комбинация с АЗА 2-2,5 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг.

При отсутствии эффекта от ГКС в течение 2 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или ведолизумаб), начиная с индукционного курса, в дозах, соответствующих инструкции по применению. Для повышения эффективности лечения инфликсимаб рекомендуется комбинировать с иммуносупрессорами (АЗА 2 мг/кг или 6МП 1,5 мг/кг (УДД – 1а, УУР – А) [40]. Для адалимумаба и голимумаба такая комбинация может не проводиться [41-42]. При эффективности индукционного курса биологических препаратов поддерживающая терапия проводится ими же в соответствии с инструкцией по применению в течение, как минимум, 2 лет (для инфликсимаба в комбинации с АЗА/6-МП). Длительность биологической терапии определяется лечащим врачом. В большинстве стран лечение проводят в течение многих лет. Ранняя отмена препаратов, как правило, приводит к

рецидиву ЯК в короткие сроки. При невозможности пролонгированного использования биологических препаратов, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов может применяться монотерапия биологическими препаратами.

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 в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

При снижении дозы ГКС, эквивалентной 30-40 мг преднизолону дополнительно следует подключить месалазин (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) в дозе 4-4,8 г. Дальнейшее снижение ГКС следует проводить на фоне месалазина с последующим переходом на поддерживающую терапию месалазином (гранулы, таблетки, таблетки ММХ) 1,2 – 2 г в сутки. Допустимо назначение сульфасалазина 2 г вместо месалазина (

Левосторонний и тотальный язвенный колит. Тяжелая атака.

Тяжелая атака язвенного колита требует внутривенной терапии ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 75 мг в/в в течение 7 дней. Возможно также в/в введение гидрокортизона (сукцината или гемисукцината) в дозе 300 мг в сутки. Эквивалентность доз и длительности действия ГКС приведена в таблице 10.

- Дополнительно можно назначить местную терапию клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или суспензией гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125-250 мг x 1 раз в сутки в виде клизм или ректального капельного введения;
- Инфузионная терапия: регидратация, коррекция белково-электролитных нарушений (гипокалиемия и гипомagneмиемия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки);
- Коррекция анемии: гемотрансфузии (эритромаасса) при анемии ниже 80 г/л, далее – терапия препаратами железа парентерально (железа(III)гидроксид сахарозный комплекс, железа(III)гидроксид декстрана, железо карбоксимальтозат)
- Подключение дополнительного энтерального(зондового) питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно 1 линия - метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней; 2 линия - цефалоспорины в/в 7-10 дней. 3 линия- возможно назначение рифаксимина в дозе 800-1200 мг в сутки при стабилизации состояния пациента 5-7 дней.

Сверхтяжелый язвенный колит любой протяженности.

В такой форме может протекать как первая атака ЯК, так любое из последующих обострений (характеристику см. в разделе «классификация ЯК»). Больной должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (хирургом) (УДД – 5, УУР – D).

При сверхтяжелом ЯК, возникающем как первая атака или как рецидив заболевания на фоне поддерживающей терапии, необходимо проведение следующих диагностических и лечебных мероприятий:

- Обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации или перфорации толстой кишки.
- Эндоскопическое исследование толстой кишки с целью оценки возможного консервативного лечения при поступлении больного следует выполнять без подготовки, поскольку она повышает риск развития токсической дилатации;

Сверхтяжелая атака ЯК требует назначения в/в ГКС в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолону. Эффект оценивается не позднее 7 суток после начала терапии. Переход с в/в на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, кроме первых двух

суток, в которые преднизолон вводится последовательно в дозе 100 мг и 75 мг с последующим переходом на таблетированный препарат. Можно добавить местное введение гормональных препаратов (гидрокортизона-ацетата с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

При наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не показано.

Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, назначают терапию «второй линии» (в англоязычной литературе «терапию спасения»), которая включает следующие варианты лечения:

- инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) (УДД – 1а, УУР – А) *или*
- циклоспорин А (лучше в/в) 2-4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови (УДД – 1а, УУР – А) [52,53].

Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневной терапии циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель в течение не менее чем 2 года (УДД – 1а, УУР – А) в комбинации с АЗА 2 мг/кг (или 6-МП 1,5 мг/кг) или без него (УДД – 2а, УУР – В) [54,55]. При невозможности длительного назначения инфликсимаба поддерживающую терапию следует проводить АЗА в дозе 2 мг/кг не менее 2 лет. Системные ГКС отменяются по схеме снижения (см. п. 4.1.4).

При положительном ответе на в/в циклоспорин А через 7 дней следует перейти на пероральный прием препарата в дозе 2 мг/кг веса с дополнительным назначением АЗА 2 мг/кг (на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель до момента достижения терапевтической концентрации и начала действия АЗА. При достижении ремиссии можно отменять пероральный циклоспорин, оставив больного на поддерживающей терапии АЗА не менее 2 лет.

Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК

Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остаются ключевым условием безопасного ведения тяжелой атаки ЯК. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений [57]. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров:

- Частота стула >12 раз/сутки на 2 сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55% ;
- Если на 3 день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз/сутки или составляет от 3 до 8 раз/сутки и при этом уровень С-РБ превышает 45 мг/л, вероятность колэктомии составляет 85% (т.н. «Оксфордский индекс»);
- На 3 день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула × 0,14 × уровень С-РБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75% ;
- Риск колэктомии также повышается в 5-9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии более чем 40% уменьшения частоты стула за 5 дней в/в гормональной терапии;
- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93% .

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25% до 80%, что может объясняться различиями в эффективности препарата у

отдельных пациентов. Исследования, посвященные прогнозированию эффективности биологической терапии, остаются ограниченными, однако, установлено:

- Эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом, при наличии тотального поражения толстой кишки, а также при выраженной гипоальбуминемии, уровне гемоглобина менее 95 г/л и уровне Среактивный белок более 10 мг/л на момент первого введения инфликсимаба.
- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК.
- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки («островков слизистой оболочки») толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 80% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность [68], повышая риск колэктомии в 2,38-5,13 раз [69,70].

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

Хирургическое лечение

Показания к хирургическому лечению ЯК: Неэффективность или невозможность продолжения консервативной терапии

Показаниями к хирургическому лечению ЯК служат неэффективность консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии) или невозможность ее продолжения (гормональная зависимость), кишечные осложнения ЯК (токсическая дилатация, перфорация кишки, кишечное кровотечение), а также рак толстой кишки или высокий риск его возникновения.

О неэффективности консервативной терапии свидетельствуют (см. раздел 2):

- гормональная резистентность;

- гормональная зависимость.

Гормональную зависимость удается эффективно преодолеть при помощи биологических препаратов и/или иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин) в 40-55% случаев [71,72], а при гормональной резистентности назначение циклоспорина А или биологической терапии позволяет индуцировать ремиссию в 43-80% случаев [73,74]. Однако, у части больных с высоким риском осложнений и неэффективности консервативной терапии при развитии гормональной резистентности или зависимости возможно проведение хирургического лечения без попытки применения биологических препаратов или иммуносупрессоров. Подробно этот вопрос описан в Разделе «4.1.7. Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке ЯК».

Показания к хирургическому лечению ЯК: Кишечные осложнения ЯК К кишечным осложнениям ЯК, требующим хирургического лечения, относятся:

- *Кишечное кровотечение*, наличие которого констатируют при потере более 100 мл крови/сутки по данным объективных лабораторных методов (сцинтиграфия, определение гемоглобина в каловых массах гемоглобинцианидным методом) или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл/сутки. Косвенно о кишечном кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне адекватной терапии, однако, четкие пороговые значения для снижения его уровня, свидетельствующие о кишечном кровотечении, не определены. При развитии данного осложнения показана экстренная операция.
- *Токсическая дилатация* ободочной кишки (токсический мегаколон), представляющая собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более с явлениями интоксикации. К факторам риска токсической дилатации относятся гипокалиемия, гипوماгнемия, подготовка кишки к колоноскопии при помощи осмотических слабительных и прием антидиарейных препаратов. Косвенно о развитии токсической дилатации свидетельствует внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, а также

внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (нарастание тахикардии, снижение АД).

- При развитии токсической дилатации на фоне адекватной интенсивной терапии показана экстренная операция;
- Если токсическая дилатация обнаруживается у пациента, ранее не получавшего полноценной лекарственной (в первую очередь гормональной) терапии, возможно консервативное лечение: в/в ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона в сутки инфузионная терапия (коррекция электролитных нарушений), метронидазол 1,5 г/сутки в/в. При отсутствии положительной динамики (нормализации диаметра кишки) в течение суток показана колэктомия.
- *Перфорация толстой кишки*, являющаяся наиболее опасным осложнением ЯК с почти 50% смертностью. При выявлении угрожающих симптомов (перитонеальные симптомы, свободный газ в брюшной полости по данным обзорной R-графии) показана экстренная колэктомия.

Показания к хирургическому лечению ЯК: Колоректальный рак. Рекомендации по скринингу.

У больных с длительным анамнезом ЯК существенно повышен риск колоректального рака, что обуславливает необходимость регулярного обследования для выявления дисплазии эпителия толстой кишки. На вероятность развития рака влияют следующие факторы:

- длительность анамнеза ЯК: риск колоректального рака составляет 2% 10-летем, 8% - при 20-летнем и 18% - при 30-летнем анамнезе
- начало заболевания в детском и подростковом возрасте, хотя этот фактор может лишь отражать длительность анамнеза и не являться независимым предиктором колоректального рака
- протяженность поражения: риск наиболее повышен у пациентов с тотальным ЯК, в то время как у пациентов с проктитом риск не отличается от среднего в популяции;
- наличие первичного склерозирующего холангита
- семейный анамнез колоректального рака;
- тяжелые обострения ЯК в анамнезе или непрерывное течение ЯК. Последствием высокой активности ЯК может являться воспалительный полипоз, также являющийся фактором риска развития колоректального рака.

В целом, скрининг колоректального рака у больных ЯК следует начинать после 6-8 лет от дебюта заболевания. У пациентов, страдающих ПСХ, регулярное контрольное обследование следует начать раньше в связи с высоким риском рака. Пациенты с поражением, ограниченным прямой кишкой, могут наблюдаться с той же периодичностью, что и здоровые люди при условии, что прошедшее или активное воспаление проксимальнее прямой кишки исключено при эндоскопическом исследовании и биопсии остальных отделов кишки. Частота рутинных эндоскопических исследований диктуется степенью риска, оцениваемой при колоноскопии через 6-8 лет после начала ЯК

Виды хирургических вмешательств.

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10-30% больных в связи с неэффективностью медикаментозного лечения приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки. До начала 1980-х годов стандартом хирургического лечения являлась колпроктэктомия с илеостомией, несмотря на эпизодическое использование илеоректального анастомоза. За последние 20 лет новым золотым стандартом стала восстановительно-пластическая операция – колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (ИАРА). При успешном выполнении данная операция обеспечивает возможность контролируемой дефекации через задний проход с удовлетворительным качеством жизни [84]: средняя частота дефекации после формирования ИАРА составляет от 4 до 8 раз в сутки [85-87], а суточный объем полуоформленного/жидкого стула составляет около 700 мл в сутки (в сравнении с 200 мл/сутки у здорового человека).

Выбор вида хирургического лечения

Проведение восстановительно-пластической операции с формированием ИАРА, несмотря на очевидную привлекательность для пациента, возможно не во всех случаях, поскольку ряд факторов ухудшают функциональный исход операции и увеличивают риск осложнений, приводя к необходимости удаления резервуара у 3,5-10% больных [88-90].

Факторы, влияющие на возможность формирования ИАРА.

Илеоректальный анастомоз [105-107].

Формирование илеоректального анастомоза не приводит к исцелению пациента и не исключает возможность рецидива воспаления в прямой кишке и развития рака. Данная операция при ЯК может выполняться только в исключительных случаях у женщин, планирующих беременность. Обязательным условием является согласие пациентки на регулярное обследование прямой кишки с биопсией слизистой оболочки [108-109] (см. Раздел 4.2.3 «Скрининг колоректального рака»).

Особенности хирургического вмешательства при формировании илеоанального резервуарного анастомоза

Реконструктивно-пластические операции с формированием ИАРА при ЯК должны выполняться в специализированных стационарах, поскольку частота осложнений и функциональный исход таких операций существенно зависит от квалификации хирурга (в частности, от числа проведенных аналогичных вмешательств

Длина сохраняемой прямой и/или сигмовидной кишки.

Если после колэктомии по срочным показаниям при язвенном колите планируется формирование ИАРА, следует сохранить всю прямую кишку и нижнебрыжеечные сосуды (УДД – 4, УУР – С). Прямую кишку целесообразно пересечь на уровне мыса (т.е. на уровне «ректосигмоидного перехода») или дополнительно сохранить дистальный отдел сигмовидной кишки (решение принимается оперирующим хирургом). При сохранении дистального отдела сигмовидной кишки она выводится на переднюю брюшную стенку в виде сигмостомы. Последний вариант является наиболее безопасным, поскольку при этом в брюшной полости не остается культи кишки. При пересечении прямой кишки на уровне мыса в течение нескольких дней рекомендуется дренирование культи через задний проход для профилактики несостоятельности швов в связи с накоплением в культе слизи.

В случае сохранения отключённой прямой или прямой и сигмовидной кишки, возможно развитие вторичных воспалительных изменений слизистой оболочки по типу колита отключенной кишки. Контролируемые испытания лекарственных средств у больных после колэктомии не проводились, эмпирическое лечение заключается в применении местного месалазина, преднизолона, промывании отключенной прямой кишки растворами антисептиков.

Наложение анастомоза при формировании ИАРА

Сохранение протяженного участка прямой кишки (более 2 см над зубчатой линией) при использовании сшивающего аппарата для формирования ИАРА может быть причиной хронического воспаления в ней с дисфункцией резервуара, а также способствует сохранению риска дисплазии и (очень редко) рака. Максимальная длина аноректальной слизистой оболочки между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см. При невозможности сформировать анастомоз при помощи сшивающего аппарата следует выполнить мукозэктомии и наложить ручной анастомоз. Несмотря на то, что при использовании сшивающего аппарата сохраняется небольшой фрагмент слизистой оболочки, риск рака невысок и соответствует таковому при формировании ручного анастомоза. Формирование ИАРА в подавляющем большинстве случаев проводится под прикрытием петлевой илеостомы. *Наблюдение пациентов с ИАРА.*

Морфологические изменения эпителиальной выстилки резервуара обычно развиваются через 12-18 месяцев после закрытия илеостомы и характеризуются уплощением и сокращением числа ворсинок, приводящими к их атрофии («толстокишечная метаплазия»), что делает потенциально связано с риском развития злокачественной трансформации слизистой оболочки

резервуара. Кроме того, при наложении аппаратного ИАРА сохраняется небольшой участок слизистой оболочки прямой кишки («манжетка»). Риск развития рака резервуара повышен у пациентов, оперированных по поводу рака или дисплазии на фоне ЯК (и при обнаружении дисплазии в операционном материале), и у больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Научное обоснование частоты контрольных обследований больных с ИАРА не выполнялось, однако, у пациентов с наличием вышеуказанных факторов риска целесообразно проведение контрольных эндоскопических исследований (резервуароскопии) с биопсией слизистой оболочки не реже одного раза в 2 года.

Медикаментозная терапия в период хирургического лечения

Гормональная терапия перед операцией и в раннем послеоперационном периоде.

Резкое прекращение терапии ГКС может вызвать синдром отмены (острую недостаточность коры надпочечников, т.н. Аддисонический криз), что обуславливает необходимость временного продолжения гормональной терапии после операции до полной отмены. На время оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде до возможности приема пациентом ГКС внутрь рекомендуется внутривенное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона (доза, таким образом, может превышать принимавшуюся до хирургического вмешательства).

На настоящий момент отсутствует надежная научная база для обоснования какой-либо схемы прекращения гормональной терапии после колэктомии по поводу ЯК. Доза ГКС для дальнейшего перорального приема в период отмены гормональной терапии определяется длительностью предшествовавшей терапии и величиной использованных доз. Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению ЯК и БК (ЕССО), в случае если гормональная терапия перед операцией проводилась не более месяца сразу после операции возможно прекращение приема ГКС.

Если перед операцией пациент более месяца получал ГКС, после хирургического вмешательства целесообразно перейти с вышеописанной высокой парентеральной дозы ГКС на пероральный прием ГКС внутрь в дозе не ниже верхней границы суточной стрессовой продукции кортизола, то есть не ниже 20 мг преднизолона. Дальнейшее снижение дозы и отмена ГКС проводится под наблюдением врача-эндокринолога.

Список литературы

1. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract.Gastroenterol.* - 2016;30:17–20.

2. D'Haens G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2017;132:763–86
3. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2014;140:1785–94.
4. Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K., Riis L., Wolters F., Odes S. et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. - 2017;75: 113–21.
5. Silverberg M.S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* - 2015;19(Suppl A):5-36.
6. Truelove S.C. et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* 2015;2:1041-8.
7. Seah D., De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2016 Feb;43(4):482-513.
8. Hindryckx P., Jairath V., D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol.* - 2016 Sep 1.
9. Chen J.H., Andrews J.M., Kariyawasam V., Moran N., IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis - evidence-based consensus statements. *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2016 Jul;44(2):127-44.