

**Выводы**

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что дисбиоз толстой кишки не зависит от формы язвенной болезни, является составной частью клинического

течения острой фазы и характеризуется преимущественно 2-й и 3-й степенью нарушения толстокишечной микрофлоры. Нормальный состав микрофлоры толстой кишки отмечен лишь у 7,64% пациентов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гриневич В.Б., Захарченко М.М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2003. – № 3. – С. 13–20.
2. Гриневич В.Б., Захарченко М.М. Проблема дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5. – С. 135.
3. Конев Ю.В. Дисбиозы и их коррекция. // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 432–437.
4. Панченко Г.Ю., Гриднев А.Е., Клименко Н.И. и др. Микробиоценоз кишечника у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – Т.13, № 5. – С. 41.
5. Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз. // Лечащий врач. – 2001. – № 5–6. – С. 20–25.
6. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М. и др. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагагастроуденальной зоны. – Тверь, 2004. – 198 с.

УДК 616.344-002-031.84

**ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА – ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА**

Г. А. Григорьева

*Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова*

**Резюме**

На современном этапе воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) сопровождаются увеличением числа хронических осложненных форм и внекишечных проявлений, новые направления лечения включают ГБО и антитела к фактору некроза опухолей.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, внекишечные проявления, кишечные осложнения, гипербарическая оксигенация, ингибиторы ФНО.

**ULCERATIVE COLITIS AND KROHN'S DISEASE – XXI CENTURY PROBLEM**

G. A. Grigoryeva

**Summary:** at the current stage inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Krohn's disease) are accompanied with an enlargement of chronic complicated forms and extrabowel manifestation, new trends of treatment include hyperbaric oxygenation and tumornecrotic factor antibodies application.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, Krohn's disease, ulcerative colitis, extrabowel manifestation, bowel complications, hyperbaric oxygenation, tumornecrotic factor inhibitors.

Актуальность проблемы неспецифического язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), объединяемых сегодня общим термином «воспалительные заболевания кишечника», обусловлена продолжающимся ростом частоты и распространенности этой патологии, прогрессирующим течением и тяжестью осложнений, приводящих к инвалидности и смерти. Развитие ЯК и БК в основном в молодом возрасте (15–25 лет) делает эту проблему не только медицинской, но и социальной.

Несмотря на то, что ЯК, как нозологическая форма, известен со второй половины XIX века, когда он был выделен из группы инфекционных колитов, этиология его остается неизвестной. Неизвестна причина и второго воспалительного заболевания, описанного впервые в 1932 г. В. Crohn, L. Ginzburg, G. Oppenheimer в их совместной статье как «regional ileitis», и получившего впоследствии название «болезнь Крона». Б. Крон прожил долгую жизнь и успел узнать, что описанный им с соавторами воспалительный процесс не ограничивается терминальным отделом подвздошной кишки, но может распространяться за илеоцекальный сфинктер на толстую кишку, а также поражать различные отделы ЖКТ. Наименее изученной оказалась БК с локализацией процесса в проксимальных отделах.

Мы занимаемся проблемой ЯК и БК с 1980 г.

**Цель исследования:** представить результаты научных исследований по проблеме ЯК и БК, полученные нами в пер-

вое десятилетие XXI века. Работа проводилась в нескольких направлениях

**Результаты 2001–2010**

**Первое направление.** Недостаточная изученность БК проксимальной локализации, поздняя диагностика этих форм заболевания (4,6 ± 0,8 лет) диктовали необходимость определения состояния верхних отделов ЖКТ у пациентов с типичной (кишечной) формой. Такое исследование было проведено и закончено в 2002 г. В группе, состоящей из 131 пациента с типичной (кишечной) формой БК, вовлечение в процесс верхних отделов ЖКТ имело место в 11,5% случаев.

Было показано, что поздняя диагностика БК проксимальной локализации (пищевод, желудок, 12-перстная кишка) обусловлена характерными особенностями этих форм заболевания: малосимптомностью клинических проявлений, неспецифичностью ранних эндоскопических и рентгенологических признаков.

Выявлена прямая тесная корреляционная зависимость выраженности антрального гастрита и дуоденита от активности БК.

Определены морфологические особенности изменений верхних отделов ЖКТ при БК: отсутствие хеликобактерной инфекции (96,7%), преимущественное поражение антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (96,7%), очагово-распространенный характер воспалитель-

ного инфильтрата (80%), наличие макрофагальных гранул (20%), выявление которых в биоптатах слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ может служить основанием для диагностики БК проксимальной локализации.

Выявленные факты имеют важное научное и практическое значение. Они пополняют базу данных о малоизученных формах БК и способствуют их раннему распознаванию.

**Второе направление.** Анализ клинических наблюдений показывает, что течение ВЗК изменилось. Так острые (молниеносные) формы ЯК и БК наблюдаются сегодня реже. Однако увеличилось число хронических осложненных форм. Это дало основание для проведения исследования по изучению осложненных форм ВЗК. Результаты нашли свое отражение в диссертационной работе научного сотрудника нашего отдела Н. Ю. Мешалкиной «Осложненные формы ЯК и БК (тактика диагностики и лечения)».

Проведенный Н. Ю. Мешалкиной анализ результатов нашего долгосрочного проспективного исследования (1980–2002) в группе пациентов, составляющих базу данных ЯК (230) и БК (182) показал, что осложненные формы ВЗК наблюдаются сегодня более чем у 1/3 больных этими заболеваниями (35,4%).

Выявлены формы, характеризующиеся: 1) выраженными внекишечными проявлениями; 2) собственно кишечными осложнениями; 3) сочетанием внекишечных проявлений и кишечных осложнений.

Описаны внекишечные проявления 1) зависящие и 2) не зависящие от активности воспалительного процесса в кишечнике. Первые (периферические артриты, узловая эритема, гангренозная пиодермия, эписклерит, увеит, иридоциклит) обратимы и исчезают по мере снижения активности ЯК и БК. Связь вторых (первичный склерозирующий холангит, спондилоартрит, сакроилеит) с активностью процесса в кишечнике не подтверждается ни данными литературы, ни результатами наших долгосрочных проспективных исследований.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) в группе наблюдения составил более половины (58,9%) всех внекишечных проявлений ЯК и БК и при прогрессировании определял неблагоприятный прогноз.

В настоящее время факт сочетания этих заболеваний сомнения не вызывает. Установлено, что пациенты с выраженной картиной ПСХ в 70–80% случаев страдают также ВЗК, а у 12–15% больных, наблюдающихся по поводу ВЗК, развивается ПСХ. Развитие ПСХ резко ухудшает прогноз ВЗК. Согласно данным литературы, около 50% пациентов, страдающих ПСХ, умирают в течение 12–15 лет. Продолжительность жизни с момента установления диагноза составляет в среднем 11,9 лет. Причинами смерти являются печеночноклеточная недостаточность и развитие холангиокарциномы. О неблагоприятности прогноза при развитии у больных ВЗК первичного склерозирующего холангита свидетельствуют отдаленные результаты наших наблюдений. Из общего числа больных ВЗК (412) у 71 (17,2%) развился ПСХ. Стабилизация процесса в печени на фоне лечения урсофальком отмечена в 49% случаев. В 38% ПСХ продолжал прогрессировать. В связи с прогрессированием ПСХ девяти больным произведена операция – трансплантация печени. Летальный исход в группе больных с прогрессирующим течением ПСХ наблюдался в 6 случаях. Причинами летального исхода были печеночноклеточная недостаточность (3 случая), неблагоприятный исход трансплантации печени (1), холангиокарцинома (2).

Проблема развития рака толстой кишки при сочетании ПСХ с ВЗК заслуживает особого внимания. Известно, что риск развития рака толстой кишки у больных ВЗК в 8 раз выше, чем в общей популяции. Присоединение ПСХ повышает этот риск на 50%. Результаты количественного определения нового онкомаркера TuM2 РК (опухольная пируват-

киназа, тип M2) в группе риска развития РТК свидетельствуют о ее повышении у 65% больных, пограничный уровень – у 10%, норма – у 25%. В результате контрольной колоноскопии с множественной биопсией в одном случае выявлена аденокарцинома, в двух – дисплазия высокой степени. Все случаи при сочетании ПСХ и ВЗК.

Это подтверждает актуальность проблемы ПСХ при ВЗК и необходимость дальнейшего продолжения генетических, иммунологических и клинических исследований с целью изучения механизма развития сочетанных поражений и разработки методов ранней диагностики и прогнозирования ПСХ в группе больных ВЗК.

**Третье направление.** В проблеме ЯК и БК оставался недостаточно изученным и требовал к себе пристального внимания вопрос о ведении женщин детородного возраста. Пациентки детородного возраста, страдающие ВЗК, составляют группу высокого риска по развитию осложнений беременности. Результаты исследования в этом направлении отражены в диссертационной работе Ю. Б. Успенской. В итоге разработана программа дифференцированного подхода к ведению этой группы пациентов в зависимости от детородных планов. **Первая схема** предусматривает лечение женщин репродуктивного возраста, не планирующих беременность. В этой группе терапия ВЗК не отличается от общепринятых схем и зависит от тяжести заболевания и наличия осложнений. **Вторая схема** используется для лечения женщин, планирующих беременность. Результаты наших исследований свидетельствуют, что оптимальным временем для зачатия является период стойкой ремиссии ВЗК. Поэтому при наличии воспалительного процесса в кишечнике этой группе женщин проводится агрессивная терапия в зависимости от тяжести заболевания. **Третья схема** используется в ситуации, когда обострение ВЗК возникает во время беременности или в послеродовом периоде. В этих случаях применяются препараты 5-АСК в дозах, не превышающих 3 г в сутки. При среднетяжелых и тяжелых формах ВЗК могут применяться глюкокортикоидные препараты.

Дифференцированный подход к ведению беременных пациенток или планирующих беременность позволит снизить риск развития осложнений беременности у женщин с ВЗК. Высокий риск развития осложнений беременности у женщин, страдающих ВЗК, диктует необходимость совместного наблюдения гастроэнтеролога и акушера-гинеколога в течение всего репродуктивного периода жизни женщины. Разработанные в процессе исследования алгоритмы диагностики, лечения и мероприятий по поддержанию ремиссии ВЗК у женщин репродуктивного возраста будут способствовать повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни.

**Четвертое направление.** Нельзя не отметить значение метода оценки качества жизни (КЖ) в ведении больных ЯК и БК. Исследование, проведенное С. В. Гольшевой (2007 г.) с использованием международного опросника по ВЗК (IBDQ) показало высокую чувствительность и информативность метода. Было установлено, что КЖ больных ЯК и БК снижено по всем показателям. Степень снижения определяется стадией заболевания. Показано, что метод оценки КЖ может использоваться как критерий эффективности консервативного и хирургического лечения. С помощью этого метода, удалось доказать, что препараты 5-ASA наиболее действенны в группе больных легкими формами ЯК с коротким анамнезом заболевания и у пациентов с малоактивными формами БК. Использование глюкокортикоидов показывает статистически достоверное повышение показателей КЖ на фоне терапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами ВЗК. Однако длительный прием больших доз гормональных препаратов приводит к выраженным изменениям в психоэмоциональной

сфере и ухудшению КЖ. При определении эффективности хирургического лечения метод оценки КЖ дал дополнительные сведения о состоянии больных после различных видов операций. Возможность развития рецидивов БК после хирургических вмешательств требует включения этого метода в программу проведения реабилитационных мероприятий после операции и программ диспансерного наблюдения.

Данные наших исследований суммированы в монографии «Болезнь Крона». Книга была представлена на конкурс в рамках Российского медицинского форума-2008 и стала победителем в конкурсе «Лучшие учебные издания» в номинации «Учебное пособие для послевузовского образования».

Учитывая хронический характер течения ЯК и БК, в алгоритме лечения этих заболеваний предусматриваются два важных этапа: 1) достижение ремиссии, 2) поддержание ремиссии. В настоящее время имеется достаточное количество средств для лечения ЯК и БК. Их применение дает возможность добиться ремиссии ВЗК в значительном проценте случаев. На втором этапе для сохранения ремиссии должны использоваться средства, не обладающие выраженными побочными эффектами. В настоящее время этим требованиям отвечают препараты 5-АСК. Что касается других препаратов, применяемых для поддержания ремиссии ВЗК (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), то их использование ограничивается выраженными побочными действиями. В качестве средства, способного содействовать продлению ремиссии ВЗК и не вызывая побочных явлений, наше внимание привлек метод гипербарической оксигенации (ГБО). Применение ГБО в комплексной терапии больных ВЗК, находившихся на стационарном лечении в ММА им. И. М. Сеченова в период с 1980 по 2009 г., позволило проследить отдаленные результаты, доказать эффективность метода и разработать методику его применения, что составило пятое направление научной работы. Стойкая ремиссия продолжительностью  $4,4 \pm 1,1$  г. отмечена в 49,1% случаев, улучшение – в 36,9%, в контрольной группе – в 21 и 36,9% соответственно. Выраженная положительная динамика в клиническом течении воспалительного процесса на фоне ГБО дала возможность отказаться в большинстве случаев от приема кортикостероидов. Результаты комплексного лечения больных ВЗК с включением ГБО легли в основу практического руководства для врачей «Метод гипербарической оксигенации в комплексном лечении язвенного колита и болезни Крона», изданного в 2010 г.

Одно из перспективных направлений в разработке новых методов лечения БК и ЯК связывается с антителами к фактору некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ). Фактору некроза опухоли, как провоспалительному цитокину, приписывается одна из ключевых ролей в развитии воспалительного процесса при ВЗК. Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб) привело к впечатляющим клиническим результатам.

Несмотря на значительный прорыв вперед, связанный с разработкой биологических методов лечения ВЗК и перспективностью их применения, целый ряд вопросов требует неотлагательного решения. Анализ отдаленных результатов свидетельствует о большом числе диагностических ошибок и связанных с ним осложнений при назначении препарата. Не оправдал себя пока и опыт использования инфлексимаба в качестве поддерживающей терапии. Назрела настоятельная необходимость в создании Центра антицитокиновой терапии больных ВЗК при 1 МГМУ им. И. М. Сеченова. Антицитокиновая терапия (АТ) не только дорогостоящий метод, но и метод, который имеет свои показания и противопоказания. Методика введения инфлексимаба (ремикеда) довольно сложна. При всей кажущейся простоте инфузионного введения препаратов оно должно проводиться именно

в специализированных Центрах антицитокиновой терапии. С учетом высокой стоимости препарата и особенностей метода очень важны будут научные исследования, проводимые на базе таких центров. Это даст возможность разработки наших отечественных прогностических критериев, основываясь на которых и будут определены четкие показания для этой терапии.

Создание Центра Антицитокиновой Терапии даст возможность оказания современной медицинской помощи больным ВЗК и сбора информации об эффективности и безопасности биологических препаратов. Это, в свою очередь, поможет избежать риска диагностических ошибок.

В результате проведенной НИР (2008–2009) нами был разработан проект организации научно-практического центра антицитокиновой терапии болезни Крона и язвенного колита при 1 МГМУ им. И. М. Сеченова. Организация Центра Антицитокиновой Терапии (ЦАТ) даст возможность:

1) оказывать современную высокотехнологичную медицинскую помощь больным воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и повышать ее результативность благодаря широкому внедрению программной антицитокиновой терапии пациентам, имеющим показания к данному виду лечения;

2) применять современные диагностические методы обследования, необходимые для безопасного проведения антицитокиновой терапии;

3) осуществлять постоянное наблюдение пациентов, получающих антицитокиновую терапию, с проведением углубленного мониторинга клинического состояния больных, иммунологического статуса в соответствии с разработанными современными стандартами лечения и оценки его качества;

4) осуществлять консультативно-диагностическую деятельность по вопросам терапии больных ЯК и БК как находящихся на лечении в МГМУ им. И. М. Сеченова, так и направленных другими учреждениями;

5) организовывать и проводить на базе ЦАТ учебно-методическую работу по повышению опыта и квалификации врачей по вопросам проведения антицитокиновой терапии, а также проводить школы пациентов, направленные на повышение их осведомленности о БК и ЯК и улучшение качества жизни;

6) организовывать и проводить научные исследования, направленные на совершенствование и разработку новых методов антицитокиновой терапии больных;

7) обеспечивать сотрудничество с аналогичными ЦАТ в России и за рубежом по различным аспектам диагностики и лечения профильных больных.

Представляется также целесообразным создание школы больных ВЗК с целью обучения пациентов грамотной организации режима, питания, приема лекарств и поведения в различных возникающих ситуациях. Это может повысить качество жизни больных такими тяжелыми хроническими заболеваниями, как язвенный колит и болезнь Крона.

В заключение мне хотелось бы поделиться впечатлениями о Фальк Конгрессе, который проходил в Майами в марте 2009 г. под девизом «Ключи к ВЗК-2010: лечение, диагноз и патофизиология». На Конгрессе были представлены работы специалистов широкого профиля: от клиницистов до фундаменталистов. Определены направления дальнейших совместных клиничко-экспериментальных исследований (роль факторов внешней среды, иммунитета, связь с инфекцией и др.). Наступил 2011 год. Будем надеяться, что намеченные в 2010 г. исследования продолжатся и сыграют важную роль в нашем окончательном понимании язвенного колита и болезни Крона.