

Болезнь Крона: к 80-летию описания

А.И. ПАРФЕНОВ

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Crohn's disease: on the occasion of the 80th anniversary of description

A.I. PARFENOV

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Аннотация

В 1932 г. Беррилл Бернард Крон, Леон Гинзберг и Гордон Оппенгеймер опубликовали статью «Региональный илеит: патологическая и клиническая сущность», в которой впервые описали терминальный илеит, получивший в дальнейшем имя Б. Крона. Болезнь Крона (БК) — рецидивирующая системная воспалительная болезнь, поражающая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) с внекишечными проявлениями и системными иммунологическими нарушениями. Этиология БК неизвестна, патогенез связан с врожденными нарушениями кишечного барьера и иммунного ответа на разнообразную симбиотическую микрофлору. Изложены классификация, особенности естественного течения БК, показаны возможности новых методов диагностики и лечения. Сформулированы новые цели лечения — достижение полного восстановления стенки пораженной кишки, использование конфокальной эндоскопии, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, а также биомаркеров — С-реактивного белка, фекального кальпротектина и лактоферритина. Приведены алгоритмы диагностики и лечения БК с использованием антицитокиновых агентов и мезенхимальных стромальных стволовых клеток.

Ключевые слова: болезнь Крона, алгоритм диагностики, гормонорезистентность, гормонозависимость, алгоритм лечения, внутривенное введение мезенхимальных стромальных стволовых клеток.

In 1932, Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon Oppenheimer published the paper «Regional ileitis: a pathological and clinical entity» first describing terminal ileitis that took further its name from B. Crohn. Crohn's disease (CD) is a recurring systemic inflammatory disease affecting the gastrointestinal tract (GIT) with extraintestinal manifestations and systemic immune disorders. Its etiology is unknown; the pathogenesis is associated with congenital impairments in the intestinal barrier and immune response to diversified symbiotic bacteria. The classification and the specific features of the natural history of CD are presented; the possibilities of new methods for its diagnosis and treatment are shown. Its new treatment goals are formulated; these are to achieve complete recovery of the involved bowel wall; to use confocal endoscopy, ultrasonography, magnetic resonance imaging, computed tomography, positron emission tomography, and the biomarkers C-reactive protein, fecal calprotectin, and lactoferritin. Algorithms for CD diagnosis and treatment using anticytokine agents and mesenchymal stromal stem cells are given.

Key words: Crohn's disease, diagnostic algorithm, hormone resistance, hormone dependence, treatment algorithm, intravenous injection of mesenchymal stromal stem cells.

АЗА — азатиоприн
5-АСК — 5-аминосалициловая кислота
БК — болезнь Крона
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАБК — индекс активности болезни Крона
ИНФ — инфликсимаб
КС — кортикостероиды
КТ — компьютерная томография
КФС — колонофиброскопия
ЛФ — лактоферритин
6-МП — 6-меркаптопурин

МРТ — магнитно-резонансная томография
МССК — мезенхимальные стромальные стволовые клетки
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
СО — слизистая оболочка
СРБ — С-реактивный белок
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФДГ — 2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза
ФКП — фекальный кальпротектин
ЯК — язвенный колит
ANCA — антинейтрофильные эндоплазматические антитела
ASCA — антитела к *Saccharomyces cerevisiae*
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

В 1932 г. Беррилл Бернард Крон (**рис. 1**) описал и представил американской Медицинской ассоциации 14 больных под рубрикой «Терминальный илеит: новый клинический синдром». В том же году он в соавторстве с коллегами Леоном Гинзбергом и Гордоном Оппенгеймером опубликовал статью «Региональный илеит: патологическая и клиническая сущность». В этих работах был впервые описан терминальный илеит, получивший в дальнейшем имя Б. Крона. Клинические и патологические проявления болезни соответствовали современным представлениям. Впоследствии оказалось, что болезнь Крона (БК)

может локализоваться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Она характеризуется разнообразными кишечными и внекишечными проявлениями, которые зависят от глубины, протяженности пораженного органа и особенностей иммунных (системных) осложнений.

Распространенность. Заболеваемость БК имеет тенденцию к повышению. Это особенно заметно в странах с

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-3014; e-mail: asfold@mail.ru

высокоразвитой индустрией. В конце прошлого века заболеваемость находилась в пределах от 0,7 до 14,6 на 100 000 населения в год, а в настоящее время в США и Европе достигает 67,1—149 на 100 000 [1]. Результаты эпидемиологических наблюдений дают основания полагать, что в регионах Москвы, Санкт-Петербурга и других крупных городов Российской Федерации заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника — ВЗК (язвенным колитом и БК) сопоставима с заболеваемостью в США и Европе.

Этиология и патогенез. Этиология БК неизвестна, но со времени ее описания и до сих пор актуален вопрос участия микрофлоры. Так, вновь обсуждается роль одной из разновидностей микобактерии паратуберкулеза (*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*), которая вызывает похожую болезнь у рогатого скота [2]. Ген *NOD2*, ответственный за генетическую восприимчивость БК, подавляет способность макрофагов поглощать эти микроорганизмы, подавляет ответ врожденной и адаптивной иммунной системы на внутриклеточную инвазию микобактерий паратуберкулеза. У лиц, генетически предрасположенных к инфекциям *Mycobacterium avium* subsp., повышен риск развития БК. Макрофаги, пораженные микобактериями, усиленно экспрессируют α -фактор некроза опухоли (α -ФНО) [3].

В предрасположенности к БК имеют значение и генетически детерминированные дефекты барьерной функции кишечного эпителия, облегчающие проникновение бактериальных антигенов. Ген, ответственный за восприимчивость к БК, с помощью внутриклеточного белка *NOD2/CARD15* реагирует на присутствие бактериальных антигенов. Бактериальные антигены вызывают иммунный ответ Т-лимфоцитов CD4+. Активируются цитокины α -ФНО, интерферон- γ , интерлейкин-4, 13, 23, 27 и 3, инициирующие воспалительный процесс [4].

Определенное значение в патогенезе БК придают факторам окружающей среды. Рост заболеваемости БК в индустриальных странах мира уже давно и не без оснований связывают с загрязнением окружающей среды, воды и воздуха, ранним переводом грудных детей на искусственное вскармливание, увеличенным потреблением углеводов, животного и молочного белка, увеличенным соотношением ω -6 и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в пище. Люди, употребляющие преимущественно белки растительного происхождения, реже болеют БК. Риск развития БК увеличивают курение и гормональная контрацепция, а также чрезмерно тщательное соблюдение личной гигиены, снижающее активность Т-хелперов 2-го типа, обеспечивающих защиту от инфекций и увеличивающее риск развития ВЗК.

Классификация. Европейским обществом по изучению ВЗК (ЕССО) рекомендована Венская классификация БК (1998) с Монреальской модификацией (2005). Выделены варианты БК в зависимости от возраста больного (А), локализации процесса (L) и фенотипа заболевания (В). Время установления окончательного диагноза: А1 — 16 лет или младше; А2 — 17 — 40 лет; А3 — старше 40 лет. У большинства БК устанавливают в возрасте 17—40 лет (А2). Локализация воспалительного процесса: L1 — терминальный илеит; L2 — колит; L3 — илеоколит; L4 — верхний отдел ЖКТ проксимальнее терминального отдела. БК в форме илеита (L1) возникает примерно у 45%, в

форме илеоколита (L3) — у 19%, в форме колита (L2) — у 32% и в верхнем отделе ЖКТ (L4) — у 4% [5].

Фенотип (форма) заболевания: В1 — воспалительная (люминальная) форма; В2 — стенозирующая форма; В3 — пенетрирующая, или свишевая (экстралюминальная), форма (возникновение межкишечных и иных свищей, абсцессов и инфильтратов в брюшной полости), В3р — периаанальная форма. Кроме того, с периаанальным поражением может сочетаться каждый из фенотипов БК.

Степень тяжести (активность) БК оценивают в баллах. Индекс активности болезни Крона (ИАБК) менее 150 баллов — ремиссия, 150—220 баллов — легкая, 220—450 баллов — умеренная, более 450 баллов — высокая активность. Новейшие исследования показывают, что клинические критерии ремиссии совпадают с эндоскопическими лишь у $1/5$ больных [6]. У остальных больных при колоноскопии (КФС) и илеоскопии наблюдаются признаки воспаления. Поэтому для оценки надежности ремиссии и принятия решения об изменении лечебной тактики уже используют высокочувствительные биомаркеры воспаления — С-реактивный белок (СРБ), фекальный кальпротектин (ФКП) и лактоферритин (ЛФ). Эндоскопический контроль ремиссии оценивают с помощью конфокального лазерного эндомикроскопа. Он дает возможность получить увеличенное изображение слизистой оболочки (СО) и ее сканогранию на глубине до 250 мкм.

Патоморфология. Для БК в отличие от язвенного колита (ЯК), характерно поражение всех слоев кишечной стенки. Особенностью является также мозаичность поражения с формированием четких границ с неповрежденными сегментами кишки. При гистологическом исследовании биоптатов СО пораженной кишки воспаление характеризуется очаговой инфильтрацией нейтрофилами поверхностного эпителия с развитием абсцессов в криптах. В собственной пластинке и более глубоких отделах стенка кишки инфильтрирована лимфоидными клетками. Инфильтрация стенки кишки лимфоидными клетками настолько массивная, что делает рельеф кишки неровным, получившим название «булыжная мостовая». В инфильтрате образуются гранулемы вокруг гигантских клеток Лангханса макрофагального происхождения — характерный признак гранулематозного воспаления. В отличие от туберкулезных и других инфекционных гранул в них отсутствуют очаги казеозного некроза. Гранулематозное воспаление при БК возникает в подслизистой основе, постепенно распространяется как в сторону СО, так и серозной оболочки кишки, вызывает сужение просвета и/или пенетрацию кишки с образованием свищей. Гранулемы обнаруживают, как правило, только в операционном материале, так как биоптаты, получаемые во время внутрипросветной эндоскопии, ограничиваются только СО. При БК тонкой кишки в биоптатах также можно видеть признаки хронического повреждения СО, укорочение ворсинок, метаплазию эпителия, в частности клеток Панета, являющихся регуляторами кишечной микробиоты.

Клиническая картина. Клинические проявления БК зависят от фенотипа и локализации БК.

Воспалительная (люминальная) форма долгое время ограничивается преимущественно подслизистой основой кишки. Длительное время протекает с неопределенными болями в животе и внекишечными манифестациями

(эпизоды немотивированной лихорадки, боли в суставах, узловатая эритема и др.). Заболевание может оставаться неустановленным много лет. Если БК начинается в детстве, то больной отстает в физическом развитии. Первыми клиническими проявлениями болезни служат лихорадка, увеличенная СОЭ, лейкоцитоз и другие симптомы воспалительного заболевания. По мере распространения воспаления на СО, мышечную и серозную оболочки появляются хроническая диарея, кишечные кровотечения, приступообразные боли, свидетельствующие об изъязвлении и сужении пораженного сегмента кишки. Появляются симптомы мальабсорбции: анемия, гипопропротеинемия, отеки и снижение массы тела. Иногда развивается картина непроходимости кишечника. Поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки создает картину язвенной болезни, отличающейся множественностью язвенно-эрозивных поражений, резистентных к стандартной терапии. При локализации в аноректальной области образуются незаживающие трещины прямой кишки и парапроктиты.

Стенозирующая форма характеризуется симптомами непроходимости кишечника. В клинической картине преобладают приступообразные боли, чаще в правой подвздошной области, сопровождающиеся рвотой, вздутием живота, громким урчанием, переливанием с задержкой стула и газов. Появляется видимая на глаз перистальтика с периодически поднимающимися «валами». При пальпации живота иногда удается обнаружить инфильтрат в брюшной полости. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании или во время лапаротомии. СО приобретает неровный рельеф. Рубцовые изменения стенки приводят к сужению просвета кишки, развитию частичной и даже полной непроходимости кишечника.

Свищевая (экстралюминальная) форма отличается тяжелым течением, трансмуральным поражением стенки кишки с формированием межкишечных сращений, абсцессов и межпетлевых слепых и наружных кишечных свищей.

Внекишечные проявления. Внекишечные или системные проявления встречаются у большинства пациентов с БК. Аутоиммунные системные реакции и генетические нарушения возникают приблизительно у 25% больных. К аутоиммунным относятся артриты, васкулиты, аутоиммунный гепатит, эписклерит, афтозный стоматит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия. Генетически детерминированные нарушения, связанные с HLA-B27, вызывают анкилозирующий спондилит и сакроилеит, увеит, первичный склерозирующий холангит. Внекишечные проявления, обусловленные мальабсорбцией (остеопороз, мочекаменная и желчнокаменная болезни, анемия, нарушения свертывания крови, тромбозы и др.), энтеропатией с потерей белка и/или амилоидозом (гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, отеки) появляются у большинства больных еунитом и илеитом Крона. Внекишечные манифестации и аутоиммунные нарушения, возникающие при БК, в разное время описаны в литературе (см. таблицу).

Особенности течения. БК представляет собой рецидивирующее или непрерывно текущее заболевание, дающее спонтанную (без лечения) ремиссию у 30% больных. У 50% из них продолжительность ремиссии может достигать 2 лет и более. Фенотипы БК не являются постоянными. При несвоевременном распознавании болезни и за-

поздалом начале ее лечения (через 3 года от времени появления первых симптомов или позднее) осложнения развиваются практически у всех больных. С течением времени стенка кишки подвергается фиброзу и изначально воспалительный тип трансформируется в стенозирующий или пенетрирующий. У некоторых больных сужение и свищи обнаруживают уже при первом обращении к врачу. У других воспалительный тип может продолжаться на протяжении десятилетий без сужений и свищей. J. Cosnes и соавт. [7] провели ретроспективное исследование эволюции БК у 2002 больных на протяжении 20 лет. У 84% из них была воспалительная (B1), у 4% — стенозирующая (B2) и у 12% — свищевая (B3) форма заболевания. В последующие годы у 60% больных с воспалительной формой БК наблюдалась тенденция к развитию стенозов и свищей. Из них у 79% течение болезни осложнилось свищами, а у 21% — стенозом. В целом через 20 лет воспалительная форма осталась лишь у 12% больных, свищи появились у 70%, стеноз — у 15%. Таким образом, у 60% больных возникает необходимость в хирургическом лечении, причем почти 50% из них нуждаются в повторной операции.

Методы диагностики. Визуализация пораженного участка ЖКТ осуществляется с помощью эндоскопического, рентгенологического и ультразвукового методов. Каждый из них имеет преимущества и недостатки и дополняют друг друга. Глубокая эндоскопия тонкой кишки и капсульная эндоскопия обладают очень высокой чувствительностью и специфичностью в обнаружении воспалительных проявлений СО кишечника. Более глубокие слои кишечной стенки доступны оценке при изображении кишки в поперечном сечении, позволяющем обнаружить стриктуры, свищи и абсцессы. Поэтому при БК одинаково важную роль играют как осмотр поверхности кишки, позволяющий увидеть афты, изменение рельефа и диаметра просвета кишки, доступные эндоскопическому методу, так и оценка толщины всей стенки кишки с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенно с использованием контрастных растворов, введенных внутривенно.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием меченной фтором-18 ФДГ (2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозы) является функциональным методом визуализации, который чувствителен к метаболизму глюкозы. ФДГ накапливается в местах активного воспалительного процесса в связи с гиперэкспрессией лейкоцитов в зоне переносчиков глюкозы и увеличением метаболической активности. С помощью ПЭТ можно определить воспаленные участки кишки и, что особенно важно, объективно оценить степень активности БК и определить конечную точку ремиссии, необходимую для оценки качества лечения. ПЭТ позволяет различить воспалительные и фиброзные стриктуры, т.е. связать результаты с адекватностью проводимой терапии, а также осуществить скрининг рака [8].

Предложены также серологические тесты, облегчающие диагностику и прогноз БК. Исследуют уровень антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и антинейтрофильных эндоплазматических антител (ANCA) [9]. Появление ASCA, а также антител к ламинарибиозиду [Glc(β1,3)Glc(β); ALCA], хитобиозиду (GlcNAc(β1,4)GlcNAc(β); ACCA), маннобиозиду [Man(α1,3)Man(α); AMCA], лами-

Внекишечные проявления БК

Локализация	Характеристика
Кожа	Везикуло-пустулезные, эритематозные, язвенно-деструктивные гранулематозные поражения. Афтозный стоматит. Псориаз. Синдром Свита (острый дерматоз, пиодермия). Васкулит Шенлейн—Геноха. Саркоидные рубцы. Гангренозная пиодермия. Узловая эритема
Волосы	Алоpecia
СО	Гранулематозный хейлит. Вульвит. Стоматит. Метастазы болезни Крона
Кости, суставы	Спондилит. Сакроилеит. Полиартрит. Остеопороз
Мышцы	Миопатия
Глаза	Увеит. Ирит. Орбитальный миозит. Эписклерит
Сердце	Миокардит. Перикардит
Сосуды	Хронический аортит. Болезнь Такааса
Легкие	Гранулематозный трахеобронхит. Саркоидоз. Бронхоэктазы, бронхиолиты. Астма
Печень, желчные пути	Гранулематозный гепатит. Холестатический гепатит. Первичный склерозирующий холангит. Аутоиммунный холангит. Аутоиммунный гепатит
Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит
Почки	Нефрит. Уролитиаз. Амилоидоз
Эндокринные органы	Аутоиммунный тиреоидит. Сахарный диабет 1-го типа
Кровь	Иммунная тромбоцитопения
Нервная система	Периферическая нейропатия. Эпилептические припадки. Депрессия. Васкулит центральной нервной системы. Рассеянный склероз

нарину [Glc(β 1,3)) β 3n(Glc(β 1,6); anti-L] и хитину [(GlcNAc(β 1,4)n; anti-C] характерно для БК, а уровень их повышения отражает тяжесть течения БК и прогноз [10].

На рис. 2 представлен алгоритм диагностики БК с применением рентгенологических и эндоскопических методов.

БК следует предполагать в следующих случаях: а) имеются клинические симптомы (приступообразная боль в животе с задержкой стула и газов, вздутием живота и локализуемая в правой подвздошной области, хроническая диарея (необязательно с кровью), пальпируемый инфильтрат (необязательно), парапроктит или хроническая трещина прямой кишки; б) наличие признаков воспалительного процесса (лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень СРБ, ФКП и ЛФ); в) определяются внекишечные манифестации и системные (аутоиммунные) нарушения (см. таблицу).

Исследование следует начинать с проктологического осмотра и ректороманоскопии. Затем независимо от результатов нужно выполнить рентгенологическое исследование с тугим заполнением контрастной взвесью толстой кишки и дистального отдела подвздошной кишки. Третий этап — КФС с илеоскопией. С помощью этих исследований устанавливают колит Крона (L2) и илеоколит (L3).

Четвертый этап предназначен для диагностики БК тонкой кишки (L1), пищевода и желудка (L4) и также является обязательным вне зависимости от результатов предыдущих этапов. Больному выполняют рентгенологическое исследование тонкой кишки и при возможности — глубокую антеградную энтероскопию и видеокапсульную энтероскопию (в отсутствие признаков стеноза при энтероскопии). Исследование с помощью видеокапсулы позволяет визуализировать минимально выраженные повреждения СО тонкой кишки.

Дифференциальный диагноз. В основе решения диагностической концепции БК лежит сложный дифференциально-диагностический поиск, в ходе которого должны быть обсуждены многие болезни, сопровождающиеся

эрозивно-язвенными поражениями тонкой и толстой кишки, указанными ниже.

Болезни, при которых возможны эрозивно-язвенные поражения тонкой и толстой кишки

Инфекции: бактериальные, грибковые, вирусные, паразитарные, хламидийные, туберкулез, сифилис, гонорея
Эозинофильный гастроэнтерит

Целиакия

Опухоли: рак, лимфома, саркома, метастазы

Ишемический энтерит, колит

Уремический энтерит, колит

Синдром Золлингера—Эллисона

Лекарственные поражения: кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, хлористый калий и др.

Колит, ассоциированный с антибиотиками

Радиационный энтерит, колит

Синдром Бехчета

Синдром трансплантат против хозяина

Поэтому часто возникает необходимость в УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ, позволяющих получить представление не только о СО, но и других слоях кишечной стенки.

Илеоцекальная область — излюбленная локализация не только БК, но и других воспалительных заболеваний кишечника (туберкулез, иерсиниоз и др.). Причиной служит сосредоточение в этом месте пейеровых бляшек, солитарных лимфоидных фолликулов, лимфатических узлов брыжейки, составляющих основную часть кишечной иммунной системы. Кроме того, причиной болей в правой подвздошной области могут быть аппендицит, опухоли, функциональные нарушения илеоцекального клапана, а также грыжи, заболевания мочеполовой сферы и травматические повреждения, например разрыв правой прямой мышцы живота. Ниже указаны болезни, течение которых может иметь большое сходство с БК.



Рис. 1. Беррилл Бернард Крон (1884—1983).

Болезни, течение которых имеет сходство с БК

ЯК

Иерсиниозный илеит
Туберкулезный илеотифлит
Острый аппендицит
Аппендикулярный инфильтрат
Дивертикулит
Воспалительные болезни таза
Внематочная беременность
Кисты и опухоли яичников
Опухоли илеоцекальной области
Ишемический илеит, колит
Радиационный энтерит, колит
Амебиаз

Каждую из них следует исключить прежде, чем будет установлен диагноз БК.

При локализации БК в толстой кишке (колит Крона) возникают трудности дифференциальной диагностики с ЯК. При ЯК в отличие от гранулематозного колита отсутствуют тяжелые поражения перианальной зоны (свищи, трещины), воспалительный процесс в кишке начинается со СО и с самого начала сопровождается кровотечениями из прямой кишки, отсутствуют рельеф типа булыжной мостовой, щелевидные язвы. При гистологическом исследовании биопсийного или операционного материала в подслизистой основе отсутствуют характерные для БК типичные эпителиоидные гранулемы с клетками Лангханса.

Особенно трудно отличить БК от ЯК при локализации воспаления в прямой кишке. В 1978 г. А. Price предложил термин «неопределенный колит» для случаев, когда колоректальное ВЗК невозможно отнести ни к ЯК, ни к БК. При неопределенном колите всегда поражается прямая и ободочная кишка, но дифференциально-диагностические сложности с БК представляют случаи с преобладанием воспаления в ободочной кишке и с гнездыми изъязвлениями, создающими ложное впечатление чередования участков нормальной и пораженной СО. Таким образом, истинная природа неопределенного колита часто становится очевидной только в процессе его дальнейшего развития. Примерно у 80% больных с неопределенным колитом в дальнейшем устанавливают ЯК или БК. Из них более чем у 80% болезнь приобретает черты ЯК, а у 15% в конце концов оказывается БК. К преимуществам диагноза неопределенного колита относят отказ от активного хирургического лечения, поскольку риск развития осложнений повышается у больных с оказавшимся позднее колитом Крона. У пациентов с неопределенным



Рис. 2. Алгоритм диагностики БК.

колитом результаты хирургического лечения тем лучше, чем надежнее исключена БК и ее осложнения — свищи и гнойные инфильтраты.

Лечение. Для лечения БК применяют антибиотики, производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), системные и топические кортикостероиды (КС), иммуномодуляторы, антитела к α -ФНО и моноклональные антитела против молекул миграции и адгезии лимфоцитов к очагу воспаления (α 4-интегрин), а также мезенхимальные стромальные стволовые клетки (МССК).

Антибиотики. Обоснованием применения антибиотиков у больных с впервые выявленной БК служит гипотеза о патогенетической связи с микрофлорой кишечника [11]. Предполагается генетическая связь БК с неправильным ответом иммунной системы на антигены симбионтной микрофлоры. Бактериальная флора поражает стволовые клетки и макрофаги у генетически предрасположенных людей. Наблюдался хороший ответ на метронидазол, ципрофлоксацин и рифаксимин при свищевой форме [12] и периаанальных локализациях БК [13].

Метронидазол активен против анаэробных бактерий. Его можно успешно использовать у больных колитом Крона, при периаанальных проявлениях и для профилактики послеоперационных рецидивов. Доза метронидазола составляет 10–20 мг/кг/сут, но положительный эффект наступает не ранее чем через 4–6 нед.

Ципрофлоксацин особенно эффективен против кишечной палочки и энтеробактерий. Рифаксимин активен в отношении бактериоидов и кишечной палочки.

В клинической практике антибиотики следует обязательно назначать в случае присоединения вторичной инфекции (появление высокой лихорадки на фоне лечения аминосалицилатами или преднизолоном), наличии гнойных осложнений, в том числе инфильтрата в брюшной полости.

5-АСК. До недавнего времени препараты 5-АСК считались базисными средствами терапии не только ЯК, но и БК. Однако многочисленные рандомизированные исследования не подтвердили преимущества месалазина и других производных 5-АСК при сравнении с плацебо у пациентов с БК [14].

КС. Системные КС относятся к высокоэффективным средствам для подавления острой фазы и достижения ремиссии БК, но из-за осложнений, связанных с необходимостью длительного применения, преимущества в настоящее время отдаются топическим КС. Будесонид уступает по эффективности преднизолону, но не вызывает столь выраженного вторичного гипокортицизма [15]. Топические КС рекомендуется использовать в качестве препаратов первого ряда для лечения больных с илеоцекальной локализацией БК средней и легкой степени тяжести [16]. Будесонид неэффективен у больных с обширным поражением кишки, при свищевой и стенозирующей формах БК.

Иммуномодуляторы. Азатиоприн (АЗА) и 6-меркаптопурин (6-МП) позволяют значительно уменьшить дозу КС у пациентов с активной БК, но увеличивают риск побочных эффектов (аллергия, лейкопения, панкреатит и тошнота). Иммуномодуляторы используют для лечения больных с гормонорезистентными и гормонозависимыми формами БК. Эти препараты способствуют поддержанию ремиссии меньшими дозами КС и предотвращают рецидивы после хирургических операции [17]. Данные свойства иммуномодуляторов проявляются при их длительном

применении (годами), что таит в себе возможность развития лимфомы и других осложнений.

Антитела к α -ФНО. Для лечения воспалительной (люминальной) формы БК средней и тяжелой степени тяжести используют инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб и цертолизумаб пегол. ИНФ применяют из расчета 5 мг/кг, капельно внутривенно, по схеме 0, через 2 и 6 нед с последующим введением через каждые 8 нед. Адалимумаб и цертолизумаб пегол применяют в виде подкожных инъекций. Начальная доза адалимумаба составляет 160 мг, следующая доза 80 мг вводится через 2 нед и затем 40 мг каждые 2 нед. Цертолизумаб пегол вводят подкожно 400 мг, затем через 2 и каждые 4 нед.

Антитела к α -ФНО показаны больным с тяжелой люминальной и свищевой формами БК, применение их дает возможность отменить КС. Особенно эффективна комбинированная терапия с иммуномодуляторами. Применение ИНФ в сочетании с АЗА позволяет достичь полного восстановления СО кишки у многих больных [6].

Селективные ингибиторы молекул адгезии. К препаратам, подавляющим миграцию и адгезию лимфоцитов в зону воспаления, относится наталиумаб — моноклональные антитела человека против молекул α 4-интегрина. Наталиумаб применяют у пациентов с активной БК, которые не переносят или не отвечают на лечение антителами к α -ФНО. Наталиумаб вводят внутривенно в дозе 300 мг каждые 4 нед в виде монотерапии. Согласно метаанализу однократное и долгосрочное (2 или 3 вливания) наталиумаба стимулирует клинический ответ и ремиссию у некоторых пациентов с умеренной или тяжелой БК [5].

МССК. С 2005 г. в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (Москва) совместно с Медицинским радиологическим научным центром РАМН (Обнинск) проводится изучение механизмов действия аллогенных МССК костного мозга и возможностей применения их в комплексной терапии ВЗК. Проведенные за этот период клинические наблюдения за 60 пациентами с БК показали, что внутривенное вливание аллогенных МССК достоверно увеличивает продолжительность ремиссии и снижает риск развития рецидива по сравнению с таковыми у больных, получавших КС и АЗА, и сопоставимо с эффективностью ИНФ. Применение МССК позволило отменить у большинства больных КС и цитостатики, ограничившись применением препаратов 5-АСК. Впервые установлено, что МССК оказывают разнонаправленное регулирующее действие на воспалительный процесс: стимулируют функциональную активность угнетенной иммунной системы, снижают интенсивность аутоиммунных реакций и активность иммунопатологических процессов. Введение МССК показано больным с гормонорезистентными, гормонозависимыми формами ВЗК, отличающимися высокой активностью воспалительного процесса на ранних стадиях заболеваний. Накоплен клинический опыт, демонстрирующий снижение уровня антител к ИНФ после системного введения МССК, что способствует профилактике и преодолению вторичной неэффективности антицитокиновой терапии.

Биологическая терапия на основе внутривенного введения МССК во многом изменила основную тактику лечения больных БК и ЯК. Оказалось возможным добиться значительного улучшения и даже полного устранения активности заболевания у больных, резистентных ко всем

предшествующим методам лечения. Впервые появилась возможность считать реальной целью лечения БК и ЯК достижение стойкой и длительной ремиссии заболевания.

Особенности лечения больных с разными фенотипами БК.

При легкой люминальной форме БК (В1) для индукции ремиссии используют аминосалицилаты в случае поражения левой половины толстой кишки, а при правосторонней локализации и подвздошной кишки — будесонид. В отсутствие ответа в течение 4—8 нед назначают преднизолон. Больным с тяжелой формой болезни (В1) следует начать внутривенное введение КС в сочетании с АЗА или 6-МП. ИНФ в сочетании с иммуносупрессивными препаратами или без них может рассматриваться как препарат первого ряда при высокой активности или ухудшении состояния в течение 1—2 нед, несмотря на применение преднизолона в дозе 40—60 мг. ИНФ следует также назначать в отсутствие ответа на внутривенное введение КС в течение 3—4 дней.

У пациентов с умеренной активностью БК в начале лечения можно применить 5-АСК, антибиотики или будесонид (при илеальной локализации или правостороннем илеоколите). Больных, ответивших на будесонид, в дальнейшем следует перевести на АЗА или 6-МП. В отсутствие ответа на лечение препаратами 5-АСК больного следует перевести на будесонид и/или антибиотик, если болезнь минимально активна. При умеренно активном течении назначают преднизолон или ИНФ/АЗА. В случае тяжелого течения БК прогностически более благоприятно раннее назначение антицитокиновой терапии [18]. Целью терапии при люминальном типе БК (В3) должно быть предотвращение стеноза, свищей и абсцессов и, следовательно, резекции кишки. Конечной целью должно быть достижение полной ремиссии по критериям биомаркеров, эндоскопии и микроскопии СО кишки.

Примерно у 50% больных, получающих КС, развивается гормонозависимость или течение БК отличается гормонорезистентностью. В этих случаях показано введение МССК. На рис. 3 представлены алгоритмы лечения больных с гормонорезистентной и гормонозависимой формами БК с использованием МССК.

Больным с гормонорезистентной и гормонозависимой формами БК вводят 2,5—3,0 млн/кг массы тела аллогенных МССК по схеме 0—1. Дозу преднизолона снижают в течение 2 нед после введения клеток.

В случае улучшения клинической картины БК повторную инфузию культуры МССК осуществляют через 4 нед. С целью профилактики рецидива БК введение МССК необходимо проводить каждые 6 мес. При отсутствии эффекта после двукратного введения МССК через 2 нед возможно повторное введение клеток, если нет признаков ухудшения клинической картины БК на фоне снижения преднизолона. Эффект от данного метода лечения оценивается в течение последующих 2 нед. Однократное или повторное внутривенное введение МССК больным, не отвечающим на терапию КС или зависимым от нее, дает возможность большинству больных отменить преднизолон и ограничиться поддерживающей терапией 5-АСК или ИНФ, а в отсутствие ответа дополнять ее АЗА или другими иммуномодуляторами. По нашим данным, введение культуры МССК способствует также преодолению вторичной неэффективности терапии ИНФ, вызываемой появлением антител к нему [19]. Поэтому внутривенное введение МССК можно рассматривать в качестве перспективного способа повышения утраченной ранее чувствительности к противовоспалительной терапии БК и ЯК.

Больные со стенозирующей и свищевой формой БК (В2, В3 и В3р) в отсутствие ответа на лечение антибиотика-

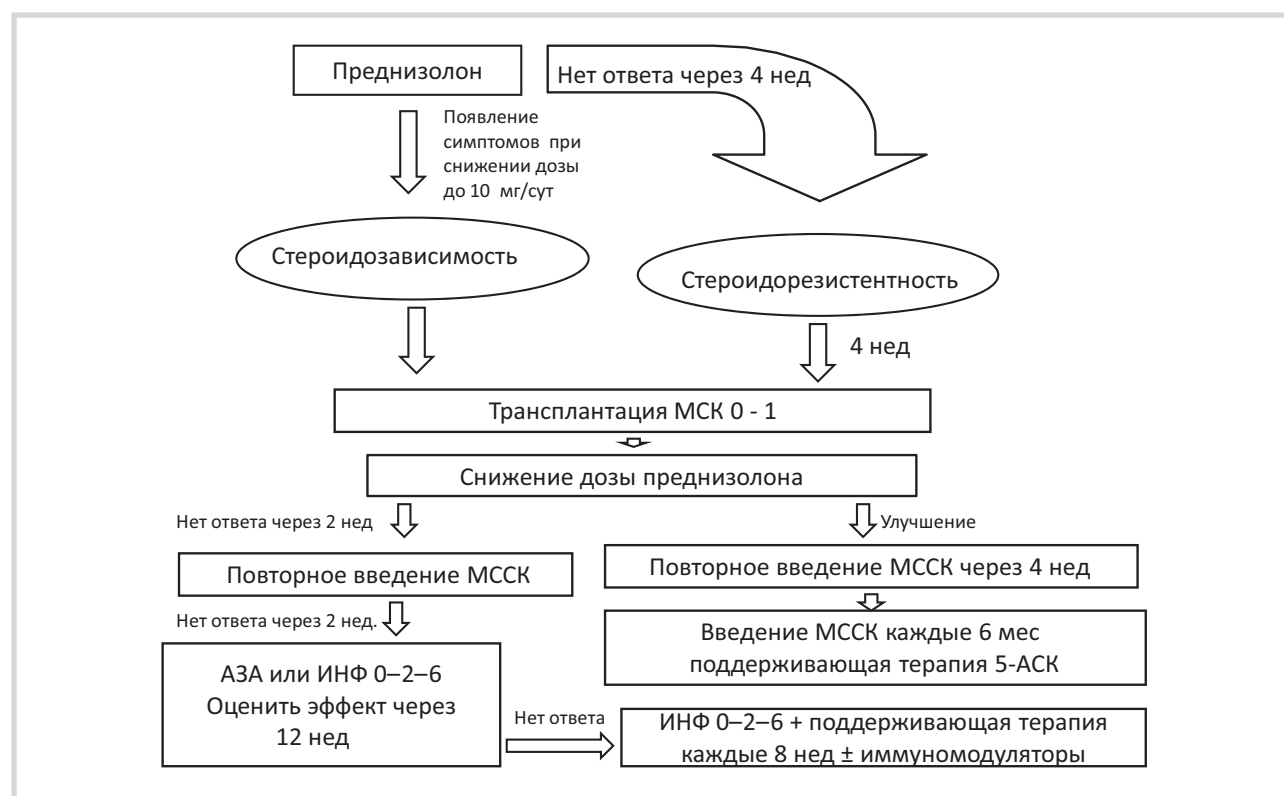


Рис. 3. Пути преодоления гормонорезистентности и гормонозависимости БК с помощью МССК.

ми и ИНФ в сочетании с АЗА или без них нуждаются в хирургическом вмешательстве. В последующем они должны продолжать поддерживающую антицитокиновую терапию.

Цели лечения. В недавно выполненных исследованиях предлагается считать точкой достижения терапевтического лечения ВЗК полное исцеление СО. Контроль за полнотой заживления стал возможным благодаря появлению конфокальной эндоскопии с более высокой разрешающей способностью. Она позволяет контролировать структурную основу заживления СО и полноту восстановления барьерной функции эпителия кишки, которая предотвращает перемещение сапрофитных бактерий в подслизистую оболочку с последующей иммунной активацией Т-клеток. Поэтому заживление СО нужно рассматривать как начальный этап подавления воспаления более глубоких слоев стенки кишки, а не как признак полного заживления воспаления кишки. Таким образом, значение заживления СО для последующего клинического лечения больных с ВЗК выдвинуто на первый план [20].

Клинические цели: 1) индукция быстрого ответа на лечение и сохранение клинической ремиссии после отмены КС; 2) стойкое закрытие свищей; 3) профилактика осложнений; 4) снижение частоты госпитализаций; 5) снижение

необходимости в хирургическом лечении; 6) улучшение качества жизни.

Морфологические цели: 1) полное и стойкое заживление СО; 2) полное закрытие свищей.

Заключение. История познания БК на протяжении 80 лет дала возможность глубоко вникнуть в механизмы воспаления, но пока не приблизила к раскрытию ее этиологии. Поэтому говорить о возможности выздоровления от БК нельзя. Однако благодаря успехам, достигнутым в понимании молекулярных механизмов аутоиммунного воспаления и созданию биологических агентов, способных управлять этим процессом, мы можем добиваться не только клинической ремиссии, но и полного восстановления пораженного сегмента кишечника у больных ВЗК. Этим успехам мы обязаны новому стратегическому направлению терапии ЯК и БК: использованию генно-инженерных биологических препаратов — моноклональных антител и рекомбинантных антицитокиновых агентов. Определенные перспективы мы связываем и с внутривенным введением МССК, приоритет применения которых у больных ВЗК принадлежит ученым Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии и Медицинского радиологического научного центра РАМН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis — From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Baumgart DC, ed. New York: Springer 2012.
2. Lee A., Griffiths A., Parab R.S. et al. Association of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis with Crohn Disease in pediatric patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 170—174.
3. Nakase H., Tamaki H., Matsuura M. et al. Involvement of mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in TNF- α production from macrophage: Possible link between MAP and immune response in Crohn's disease. Inflammatory bowel diseases. 2011; 17 (11): E140—E142.
4. Barreau F., Madre C., Meinzer U. et al. Nod2 regulates the host response towards microflora by modulating T cell function and epithelial permeability in mouse Peyer's patches. Gut 2010; 59: 207—217.
5. Baumgart D., Sandborn W. Crohn's Disease. The Lancet 2012; 380 (9853): 1590—1605.
6. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010; 362: 1383—1395.
7. Cosnes J., Cattan S., Blain A. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002; 8: 244—250.
8. Al-Hawary M., Zimmermann E.M. A New Look at Crohn's Disease. Novel Imaging Techniques. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28 (4): 334—340.
9. Ferrante M., Henckaerts L., Joossens M. et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. Gut 2007; 56 (10): 1394—1403.
10. Seow C.H., Stempak J.M., Xu W. et al. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. Am J Gastroenterol 2009; 104 (6): 1426—1434.
11. Perencevich M., Burakoff R. Use of antibiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006; 12 (7): 651—664.
12. Khan K., Ullman T., Ford A. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106 (4): 661—673.
13. 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. Crohn's Colitis. 2010; 4: 28—62.
14. Gordon M., Naidoo K., Thomas A.G., Akobeng A.K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; 1: CD008414.
15. Seow C.H., Benchimol E.I., Griffiths A.M. et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD000296.
16. 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. Crohn's Colitis 2010; 4: 28—62.
17. Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., Ardizzone S. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009; 104: 2089—2096.
18. Lin M.V., Blonski W., Lichtenstein G.R., Present D.H. What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 4: 167—180.
19. Князев О.В., Парфенов А.И., Ручкина И.Н. и др. Новые возможности преодоления вторичной неэффективности антицитокиновой терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. Тер арх 2013; 2: 57—60.
20. Neurath M.F., Travis S.P.L. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. Gut 2012; 61 (11): 1619—1635.

Поступила 01.04.2013