

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

**M. Yakovenko
K. Yumukyan**

Summary. The modern analysis of literature on an etiopathogenesis, diagnostics and treatment of inflammatory bowel disease are presented in the review. Data on prevalence of these diseases are provided in the world and in Russia. Predictors of the development of inflammatory bowel diseases, the problem of comorbidity are considered. The difficulties of early diagnosis are determined. The principles of treatment using various approaches, issues of adherence to treatment were discussed. The need for a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases is indicated.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, diagnostics, treatment, adherence.

Яковенко Мария Сергеевна

*К.м.н., Кубанский Государственный Медицинский
Университет
levajya23@mail.ru*

Юмукян Кнра Андраниковна

*Аспирант, Кубанский Государственный Медицинский
Университет*

Аннотация. В статье представлен обзор литературы по этиологии, патогенезу, диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника. Представлены данные о распространенности в мире и России. Рассмотрены предикторы развития воспалительных заболеваний кишечника, проблема коморбидности. Определены сложности своевременной диагностики. Обсуждены принципы лечения с использованием различных подходов, вопросы приверженности лечению. Обозначена необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, лечение, приверженность.

Медико-социальная значимость воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) обусловлена высокой распространенностью заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста, длительным рецидивирующим течением, развитием серьезных осложнений, значимым снижением качества жизни, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью больных. ВЗК представляют собой хронические, прогрессирующие, иммунологически опосредованные заболевания с наличием воспалительно-деструктивных процессов в кишечнике. В группу ВЗК отнесены неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). При наличии воспалительного патологического процесса в кишечнике и невозможности верификации диагноза НЯК или БК правомочен термин «неклассифицированный колит/илеит» [1].

На сегодняшний день отмечен рост заболеваемости ВЗК во всем мире [1–3]. Россия занимает 10-е место в Европе по заболеваемости НЯК и БК. В нашей стране по данным на 2016 год распространенность ВЗК составила 16,6 случаев на 100 тысяч населения для НЯК и 5,6 случаев на 100 тысяч населения для БК [3]. Следует отметить, что в России, в отличие от европейских стран, преобладают тяжелые, осложненные формы заболевания со значительной протяженностью зоны поражения

[4]. ВЗК встречаются во всех возрастных группах, однако основной пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет.

Впервые ВЗК упоминаются в трудах Гиппократов как «незаразный понос». В 1706–1709 гг. заболевания были подробно описаны Дж. Морганьи. В 1842 г. К. Рокитанский описал язвенный колит. В 1875 г. S. Wilks и W. Moson опубликовали результаты патоморфологического исследования «катарального воспаления кишечника» и обозначили его основные отличия от острой дизентерии. Активное изучение ВЗК начинается на рубеже XIX–XX вв. В 1904 г. А. Лесниовски впервые описал терминальный илеит, еще не отделив его от туберкулеза кишечника. В 1932 г. Крон и его коллеги представили описание 14 случаев терминального илеита [5]. Затем Harris и соавт. описали сочетанное поражение тощей и подвздошной кишки и предложили называть терминальный илеит болезнью Крона. В 1913 г. А.С. Казаченко предложил термин «неспецифический язвенный колит». В 60–80-х гг. произошло четкое разграничение НЯК и БК. Тогда же было установлено, что ВЗК часто имеют системный характер с многообразием внекишечных проявлений. В настоящее время создана Европейская организация по изучению НЯК и БК (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO), в России детальным ана-

лизом различных аспектов ВЗК занимается Гастроэнтерологическая ассоциация и Ассоциация колопроктологов России.

Согласно современным представлениям, ВЗК представляют собой сложные, мультифакторные заболевания, которые возникают на фоне генетической предрасположенности с аномалиями врожденного и адаптивного иммунитета при воздействии факторов внешней среды, в совокупности приводящих к хроническому персистирующему воспалению стенки кишечника [5]. Одним из звеньев патогенеза, которые в настоящее время успешно используются в качестве мишени для разработки новых препаратов, являются молекулы адгезии, вызывающие миграцию клеток из сосудистого русла в очаг воспаления [7]. Некоторые авторы высказывают предположения о значимой роли патогенной микрофлоры в развитии ВЗК [8].

Известно, что ВЗК проявляются кишечными симптомами [9]. Вместе с тем, часто в клинической картине преобладают внекишечные симптомы, патогенетически связанные с основным патологическим процессом и сопутствующие изменениям в кишечнике [10]. Нередко трудно отличить внекишечные проявления от сопутствующих заболеваний. Одним из наиболее распространенных внекишечных проявлений является анемия, обусловленная дефицитом железа. Показано, что анемия на фоне ВЗК отягощает течение заболевания, снижает работоспособность и качество жизни пациентов, нередко приводит к госпитализации, требует специального диагностического и лечебного подходов [11]. Следует отметить, что установление диагноза на этапе дебюта внекишечных проявлений ВЗК способствует назначению своевременной адекватной терапии, обеспечивает более стойкую ремиссию и предупреждает развитие осложнений. По данным литературы, предикторами развития («красными флагами») ВЗК являются незаживающие перианальные поражения в анамнезе, повышение температуры в течение 3-х месяцев, потеря веса более 5% привычной массы тела за 3 месяца, хроническая анемия, хроническая диарея (свыше 3-х раз в сутки, более 4-х недель), ночная диарея, постоянная абдоминальная боль, кишечное кровотечение и внекишечные проявления [12].

Установлено, что ВЗК относится к заболеваниям, при которых уже на ранних этапах обнаруживается ситуация, обуславливающая их с психосоматических позиций. Изучение роли психологических аспектов и психических расстройств в этиопатогенезе ВЗК началось около 20 лет назад. На сегодняшний день показано, что наиболее распространенными психическими расстройствами при ВЗК являются депрессия и тревога [13]. Несомненная роль психосоматических факторов в развитии ВЗК опре-

деляет необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению данной патологии.

На сегодняшний день чрезвычайно актуальна проблема своевременной диагностики ВЗК. В клинической практике ВЗК диагностируют на основании данных анамнеза, оценки симптомов, результатов эндоскопических, радиологических, гистологических и биохимических исследований. Разнообразие клинической картины ВЗК, отсутствие единых критериев и «золотого стандарта» диагностики, поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью обуславливают несвоевременную диагностику болезни. Поздняя диагностика ВЗК приводит к увеличению сроков постановки диагноза, запоздалому началу необходимого лечения, развитию осложненных форм заболевания и значительному снижению качества жизни пациентов [14–16]. К примеру, в России средний срок постановки диагноза от момента появления первых симптомов заболевания составляет от 1 до 1,5 лет при НЯК и 2,5–3,5 года при БК [17]. Вместе с тем, в некоторых исследованиях получены данные о снижении частоты диагноза неопределенного колита в последние годы в 3 раза — с 6 до 2% случаев [18].

Следует отметить, что сложности возникают не только в дифференциации ВЗК с заболеваниями со схожей клинической картиной, но и в разграничении между НЯК и БК [19].

Очевидно, что правильная и своевременная диагностика является необходимым условием для успешного лечения ВЗК. Целью лечения ВЗК является достижение клинической и эндоскопической ремиссии, предупреждение осложнений и оперативных вмешательств, а при наличии показаний — своевременное назначение хирургического лечения [20–21].

Основой лечения ВЗК является применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и глюкокортикостероидов (ГКС). Согласно современным рекомендациям, ГКС не используются в качестве поддерживающей терапии ВЗК и назначаются на период не более 12 недель. Формирование стероидозависимости и стероидорезистентности на фоне лечения ГКС требует изменения лечебной тактики. В последние годы возможности лечения ВЗК расширены за счет появления генно-инженерных биологических препаратов, к которым относят моноклональные антитела к ФНО- α , интегрины, селективно действующие только в желудочно-кишечном тракте, а также синтетические селективные иммуносупрессоры [22]. Исследования показали, что применение биологических препаратов в лечении ВЗК приводит к увеличению случаев стабильной ремиссии, обеспечивает контроль воспалительного процесса и предотвращает осложнения [23]. Следует учитывать, что даже при достижении

ремиссии больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной), часто дорогостоящей терапии.

В настоящее время в лечении ВЗК применяют два основных терапевтических подхода: восходящий метод (Step-up-терапия) — конвенциональная терапия и нисходящий метод (Top-down-терапия). На сегодняшний день вопрос о преимуществах той или иной лечебной тактики остается дискуссионным [24]. Большинство специалистов предпочитают восходящую или Step-up-терапию, при которой вначале рекомендуется месалазин и/или ГКС (при необходимости в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками), далее — иммуносупрессанты, затем — препараты биологической терапии. Данная стратегия обеспечивает наиболее высокую терапевтическую эффективность с одновременной минимизацией серьезных побочных эффектов и стоимости лечения. Вместе с тем, стратегия Top-Down целесообразна в качестве первой линии терапии у пациентов с активным тяжелым заболеванием [25].

Анализ особенностей клинического течения и вариантов лечения ВЗК в России показал, что большинство больных получали препараты 5-АСК, при этом частота назначения биологической терапии была низкой, что, по-видимому, обусловлено недостаточной доступностью этой группы препаратов в российской популяции [4].

Поскольку пациенты с ВЗК должны получать пожизненную терапию, возникает проблема приверженности лечению. По данным разных авторов, у пациентов с ВЗК отсутствие приверженности приему пероральных препаратов регистрируется в 7–72% случаев. При этом приверженность биологической терапии в целом выше, чем приверженность приему препаратов 5-АСК. Низкая приверженность лечению приводит к повышению активности заболевания, рецидивам, потере ответа на терапию биологическими препаратами, повышению расходов на лечение, неудовлетворительному качеству жизни и высокой частоте инвалидизации и смертности [26–27]. С целью повышения комплаенса используется мультикомплексный подход, включающий информирование пациентов о заболевании, упрощение дозирования препаратов, использование аудиовизуальных систем напоминания, специальных контейнеров для лекарственных препаратов, когнитивно-поведенческую терапию [28].

Известно, что ВЗК при поздней диагностике и отсутствии лечения могут привести к серьезным осложнениям. Так, при 10-ти летнем анамнезе БК осложнения в виде стриктур и свищей развиваются более чем у 90%

пациентов. Как показали исследования, риск тромботических осложнений у пациентов с ВЗК составляет 1–8%, что в 3 раза превышает риск в общей популяции [29]. Установлено, что ВЗК являются одним из факторов риска развития злокачественных опухолей кишечника, особенно при длительном течении заболевания, дебюте в раннем возрасте и наличии семейного анамнеза колоректального рака [30].

В современных условиях значимой проблемой является коморбидность заболеваний. В многочисленных исследованиях доказано, что коморбидная патология приводит к утяжелению состояния пациентов, сложностям в лечении и ухудшению прогноза заболевания. Установлено, что ВЗК часто сочетаются не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с патологией других органов и систем. В этой связи принципиально важно взаимодействие врачей разных специальностей для обеспечения оптимальной терапии и реабилитации пациентов с ВЗК и коморбидной патологией [31]. Актуален вопрос создания мультидисциплинарных центров по диагностике и лечению ВЗК на базе лечебно-профилактических учреждений, которые объединяли бы ресурсы здравоохранения и специалистов разного профиля.

В реальной клинической практике чрезвычайно важен вопрос мониторинга и прогнозирования течения ВЗК, оценки эффективности и безопасности различных подходов к терапии. Для решения данных задач перспективным представляется создание регистра пациентов с ВЗК [17].

Таким образом, на сегодняшний день ВЗК представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной медицине. Многообразие клинических проявлений, наличие внекишечных симптомов и коморбидных состояний значительно затрудняют своевременную диагностику ВЗК, особенно на амбулаторном этапе. Чрезвычайно актуальной остается проблема доступности лечения в России. Пациенты с ВЗК нуждаются в многолетней дорогостоящей терапии и постоянном динамическом контроле для раннего выявления и предотвращения рецидивов и осложнений заболевания. Важной составляющей успешного лечения ВЗК является приверженность терапии.

Сложности диагностики и лечения ВЗК диктуют необходимость создания региональных и городских центров ВЗК, обеспечивающих мультидисциплинарный подход к выбору эффективной стратегии ведения пациентов. Создание единой базы данных в виде регистра больных ВЗК позволит оценить эпидемиологическую ситуацию в регионе и улучшить качество оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ng S. C., Shi H. Y., Hamidi N. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. — 2018. — № 390 (10114). — P. 2769–2778.
2. Shivashankar R., Tremaine W. J., Harmsen W. S. et al. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010 // *Clin Gastroenterol Hepatol*. — 2017. — № 15. — P. 857–863.
3. Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б., Сказыбаева Е. В. и др. Воспалительные заболевания кишечника: карманное руководство. — М.: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018. — 80 с.
4. Халиф И. Л., Шапина М. В., Головенко А. О. и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования) / *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2018. — № 28(3). — С. 54–62.
5. Соловьев И. А., Першко А. М., Курило Д. П. Исторические аспекты развития представлений о воспалительных заболеваниях кишечника / *Клиническая патофизиология*. — 2018. — № 3. — С. 90–92.
6. Lee S. H., Kwon J. e., Cho M.-L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease / *Intest. Res.* — 2018. № 16(1). — P. 26–42.
7. Schreiner P., Neurath M. F., Ng S. C. et al. Mechanism-Based Treatment Strategies for IBD: Cytokines, Cell Adhesion Molecules, JAK Inhibitors, Gut Flora, and More / *Inflamm. Intest. Dis.* — 2019. — № 4. — P. 79–96.
8. Celiberto L. S., Bedani R., Rossi E. A., Cavallini D. C. Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease / *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 2017. — № 57(9). — P. 1759–1768.
9. Nóbrega V. G., Silva I. N. N., Brito B. S. et al. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients / *Arq. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 55, № 3. — P. 290–295.
10. Ferreira S. D., Oliveira B. B., Morsoletto A. M. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis / *J. Gastroenterol. Dig. Dis.* — 2018. — № 3(1). — P. 4–11.
11. Kristine M. J., Christoph G. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease / *Acta. Haematol.* — 2019. — № 142. — P. 30–36.
12. Mosli M., Bamarhul M., Alharbi A. et al. Screening irritable bowel syndrome patients for symptoms predictive of crohn's disease using the red flag score / *The Saudi Journal of Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 23, Issue 4. — P. 229–232.
13. Nowakowski J., Chrbac A. A., Dudek D. Psychiatric illnesses in inflammatory bowel disease — psychiatric comorbidity and biological underpinnings / *Psychiatr. Pol.* — 2016. — Vol. 50, № 6. — P. 1152–1166.
14. Fiorino G., Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags / *Dig. Dis. Sci.* — 2016. — Vol. 61, № 11. — P. 3097–3098.
15. Lee D. W., Lee D.-w., Koo J. S., Choe J. W. et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery / *World J. Gastroenterol.* — 2017. — № 23(35). — P. 6474–6481.
16. Novacek G., Gröchenig H. P., Haas T. et al. Diagnostic delay in patients with inflammatory bowel disease in Austria / *Wien Klin. Wochenschr.* — 2019. — № 131(5–6). — P. 104–112.
17. Бакулин И. Г., Жигалова Т. Н., Латария Э. Л. и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге / *Фарматека*. — 2017. — № 55. — С. 5–17.
18. Halfvarson J., Cummings F., Grip O., Savoye G. Inflammatory bowel disease registries for collection of patient iron parameters in Europe / *World J. Gastroenterol.* — 2018. — № 24(10). — P. 1063–1071.
19. Gecke K. B., Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications / *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — № 3 (9). — P. 644–653.
20. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / *Колопроктология*. — 2017. — № 1. — С. 6–30.
21. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / *Колопроктология*. — 2017. — № 2. — С. 7–29.
22. Rawla P., Sunkara T., Raj J. P. Role of biologics and biosimilars in inflammatory bowel disease: current trends and future perspectives / *Journal of Inflammation Research*. — 2018. — № 11. — P. 215–226.
23. Colombel J.-F., Narula N., Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases / *Gastroenterology* — 2017. — Vol. 152, № 2. — P. 351–361.
24. Salahudeen M. S. A review of current evidence allied to step-up and top-down medication therapy in inflammatory bowel disease / *Drugs Today (Barc)*. — 2019. — № 55(6). — P. 385–405.
25. Tsui J. J., Huynh H. Q. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? / *Annals of Gastroenterology*. — 2018. — № 31. — P. 413–424.
26. van der Have M., Oldenburg B., Kaptein A. A. et al. Non-adherence to anti-TNF therapy is associated with illness perceptions and clinical outcomes in outpatients with inflammatory bowel disease: results from a prospective multicentre study / *J. Crohns Colitis*. — 2016. — № 10. — P. 549–555.
27. Perry J., Chen A., Kariyawasam V. et al. Medication non-adherence in inflammatory bowel diseases is associated with disability / *Intest. Res.* — 2018. — № 16(4). — P. 571–578.
28. Balaii H., Narab S. O., Khanabadi B. et al. Determining the degree of adherence to treatment in inflammatory bowel disease patients / *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* — 2018. — № 11 (Suppl. 1). — P. 39–44.

29. Giannotta M., Tapete G., Emmi G. et al. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? /Thromb J. — 2015. — № 13. — P. 14.
30. Keller D. S., Windsor A., Cohen R., Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence / Tech. Coloproctol. — 2019. — № 23(1). — P. 3–13.
31. Abegunde A. T., Bashir M. H., Ali T. Preventive health measures in inflammatory bowel disease /World J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 22, № 34. — P. 7625–7640.

© Яковенко Мария Сергеевна (levajya23@mail.ru), Юмукян Кнара Андраниковна.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кубанский Государственный Медицинский Университет