



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16

УДК 616.348–002.44–07–08

Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита

Луговкина А. А., Рудакова Л. О., Крюкова Н. А., Бессонов А. А., Скворцов В. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Features of diagnostics and treatment of nonspecific ulcer colitis

A. A. Lugovkina, L. O. Rudakova, N. A. Kryukova, A. A. Bessonov, V. V. Skvortsov

Federal state budgetary educational institution of higher education "Volgograd state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, 400131, Russian Federation, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq., 1

Для цитирования: Луговкина А. А., Рудакова Л. О., Крюкова Н. А., Бессонов А. А., Скворцов В. В. Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;164(4): 10–16. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16

For citation: Lugovkina A. A., Rudakova L. O., Kryukova N. A., Bessonov A. A., Skvortsov V. V. Features of diagnostics and treatment of nonspecific ulcer colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;164(4): 10–16. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-164-4-10-16

✉ *Corresponding author:*

Скворцов

Всеволод Владимирович

Vsevolod V. Skvortsov

vskvortsov1@ya.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Луговкина Анастасия Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета

Рудакова Людмила Олеговна, студентка 6 курса лечебного факультета

Крюкова Надежда Александровна, студентка 5 курса педиатрического факультета

Бессонов Александр Андреевич, студент 5 курса лечебного факультета

Vsevolod V. Skvortsov, MD, associate professor of propaedeutics of internal diseases

Anastasia A. Lugovkina, student of the 5th course of medical faculty

Lyudmila O. Rudakova, student of the 6th course of medical faculty

Nadezhda A. Kryukova, student of the 5th course of pediatric faculty

Alexander A. Bessonov, student of the 5th course of medical faculty

Резюме

Неспецифический язвенный колит на сегодняшний день остается одной и наиболее сложных проблем в гастроэнтерологии. В основе данной патологии лежит хроническое неспецифическое диффузное воспалительно-язвенное поражение слизистого и подслизистого слоя прямой и толстой кишки, что обуславливает клиническую картину, проявляющуюся в виде болей в животе, тенезмов, обстипацией, кишечных кровотечений, частого жидкого стула с примесью крови и гноя. Также неспецифический язвенный колит может проявляться различными внекишечными проявлениями, что обуславливает определенные трудности в ранней постановке диагноза и лечения этого заболевания. Статья повествует об основных опорных пунктах для врачей общей практики и гастроэнтерологов, сталкивающихся с этим заболеванием.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, диагностика, лечение

Summary

Nonspecific ulcer colitis remains one of the most complex problems in gastroenterology today. The chronic nonspecific diffuse inflammatory disease of the mucosa and submucosal layer of the large intestine is the cornerstone of this pathology that causes the clinical picture which is shown in the form of abdominal pains, tenesmus, constipation, intestinal bleedings, a frequent liquid stool with impurity of blood and pus. Also nonspecific ulcer colitis can be shown by various atypical manifestations that causes certain difficulties in early diagnosis and treatments of this disease. Article narrates about the main strong points for the general practitioners and gastroenterologists facing this disease.

Keywords: nonspecific ulcer colitis, diagnostics, treatment

Определение

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – хроническое неспецифическое диффузное воспалительное поражение слизистой и подслизистой

слоя прямой и толстой кишки, аутоиммунного генеза, рецидивирующего течения с возможной манифестацией как кишечных, так и внекишечных проявлений [1,3].

Этиология

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) на сегодняшний день, остаётся мало изученной. Считается, что для развития болезни необходимо взаимодействие определённого генетически предрасположенного диатеза, в том числе детерминирующего иммунные механизмы, факторов окружающей среды, потенциальных участников патогенеза – вирусов (корь), бактерий и их метаболитов, в том числе и кишечной микрофлоры (пептидогликан, эндо-

экзотоксины), пищевых добавок (глутамат натрия, стабилизаторы), экологической неблагополучности, наряду с информационно-психологической нестабильностью.

Также имеются данные о семейной предрасположенности для ВЗК: у 10% больных ЯК родственники первой линии родства страдали этим заболеванием, риск манифестации НЯК у таких людей, в свою очередь, возрастает в 4–20 раз [1,3].

Патогенез

Гипотеза о генетической приверженности для неспецифического язвенного колита базируется на доказанной связи дефекта гена 16-й хромосомы NOD2/CARD15, который детерминирует синтез протеина, идентифицирующего метаболиты бактерий и триггера иммунных реакций с выбросом цитокинов. Поддерживаемый генетическим диатезом дисбаланс иммунной системы на фоне воздействия различных факторов окружающей среды, приводит к чрезмерному воспалительному ответу на триггеры.

Потенциальными триггерами в данном случае являются патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (липополисахариды, липопротеины, тейхоевые кислоты, флагелины, пептидогликаны бактериальной стенки), которые распознаются двумя главными системами рецепторов врождённого иммунитета – Toll-рецепторами и NOD-молекулами, в данном случае дефектными, что определяет развитие нарушения антиген-индуцированной клеточной супрессии. В итоге при ВЗК стимулируются не Т-супрессоры, а Т-хелперы, что приводит к высвобождению провоспалительных биологически активных веществ: фактора некроза опухоли, фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов (В4), интерлейкинов (1, 6, 8, 12, 15, 17, 18), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, макрофагального колониестимулирующего фактора, МХБ-1, макрофагального воспалительного белка-1 фактора ингибирования лейкозных клеток, RANTES, УТФ – 78, Тц-ФР, СЭФР [1,3,5,6].

Соответственно возрастает местная реактивность (избыточное количество макрофагов и моноцитов вовлекается в патологический процесс) и возникает системная реакция на нормальные

антигены кишечного содержимого. Наличие системного ответа объясняется нарушением селективной барьерной функции кишечного эпителия, возникающей вследствие дисбаланса противовоспалительных цитокинов (в основном, трансформирующего фактора роста β , продуцируемого миофибробластами подслизистой оболочки) и провоспалительных цитокинов, обеспечивающих нарушение плотных контактов энтероцитов, увеличивающих проницаемость слизистой кишки для крупных патоген-ассоциированных молекул. Снижение продукции интерферона лимфоцитами провоцирует недостаточную переработку антигенов макрофагами, что ещё больше повышает риск системных эффектов антигенов. Избыточная проницаемость кишечной стенки и проникновение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов в системный кровоток, объясняет повышение уровня IgG, Ig A.

Формируется воспалительный ответ на БАВ: вазодилатация, увеличение проницаемости сосудистого русла, задержка жидкости – на гистамин, боль, отёк, гиперемия слизистой – на простагландины и лейкотриены.

Кроме того, на уровне местной эндокринной системы слизистой толстого кишечника происходит усиление продукции провоспалительных гормонов – вазоинтестинального пептида (VIP) и снижение продукции контрвоспалительных нейрпептидов (бомбезин, соматостатин), что ведёт к нарушению моторики, расстройству микроциркуляции и нарушению трофики колоноцитов [5,6,14].

Немалое значение в развитии данной патологии имеет место нарушение работы лимфоидной ткани кишечника, которая зависит в том числе и от

состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Микробные антигены презентуются в лимфоидной ткани лимфоцитам, тем самым обеспечивая переход Th0 в Th1 (провоспалительный) или Th2 (антивоспалительный) иммунный ответ. Понятно, что в норме на известный антиген безобидной аутохтонной кишечной микрофлоры никогда не вызовет Th1 – иммунный ответ. При ВЗК, напротив, Th1 – ответ вызывает ингибирование цитокинов Th2 – лимфоцитов и неконтролируемый воспалительный ответ.

Кроме того, важную роль занимает и дисфункция микробиоценоза ЖКТ. Микрофлора кишечника с рождения является обязательным участником

процессов развития и становления местной иммунной системы, способствует образованию физиологического клеточного состава кишечной стенки, кроме того обеспечивает колонизационную резистентность и ингибирует патогенную микрофлору с помощью различных метаболитов (в основном, короткоцепочечные жирные кислоты). Однако собственная микрофлора может усугублять аутоиммунное воспаление при НЯК, колонизируя поражённые участки кишечной слизистой. Также поддерживает воспаление и комменсальная микрофлора, которая при определённых условиях может стать патогенной и выступать триггером рецидивов и септических осложнений НЯК [3,5,6,14].

Классификация

Монреальская классификация ВЗК (2005) [2]

По локализации:

- E1 язвенный проктит – воспалительные изменения дистальнее ректо-сигмоидального перехода или в пределах 18 м от анального канала;
- E2 левосторонний колит – от сигмовидной кишки до левого изгиба толстой кишки;
- E3 тотальный колит (панколит) – проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом).

Для классификации по тяжести течения патологического процесса, также используют я Монреальскую классификацию ЯК. Данная шкала учитывает такие симптомы, как частота стула в день, наличие крови в стуле, ЧСС, наличие повышения температуры тела больного, снижение уровня гемоглобина в крови, СОЭ. Ремиссия (S0) по данной шкале характеризуется отсутствием перечисленных симптомов. Активная стадия НЯК подразделена на S1, S2, S3 подпункты, характеризующие степень тяжести: для S1 характерно изменение частоты стула – 4 и менее раза в день, наличие примеси крови в кале и другие симптомы могут отсутствовать, для S2 – стул > 4, примесь крови в стуле, для S3 – стул ≥ 6 с кровью. Возможны признаки

системной интоксикации: ЧСС > 90, температура тела > 37,5, гемоглобин <105 и СОЭ >30.

Также для верификации активности ЯК используется Mayo Clinic disease activity index, который учитывает частоту стула, ректальные кровотечения, эндоскопические данные и общую клиническую характеристику.

По характеру течения отмечают:

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).

По наличию кишечных осложнений выделяют:

- острая токсическая дилатация толстой кишки (мегаколон);
- кишечное кровотечение, постгеморрагическая анемия;
- кишечная непроходимость;
- перфорация;
- перитонит;
- рубцовые стриктуры;
- малигнизация;
- парапроктит [2,3].

Клиника

В разгаре заболевания выделяют 3 основных синдрома: геморрагический, нарушение стула, болевой. Развитию данной патологии может предшествовать гриппоподобные симптомы, общеинтоксикационный и диспептический синдромы, которые часто наводят пациентов на мысль о пищевом отравлении.

Кишечные симптомы НЯК наиболее типичны для манифестации и характеризуются: учащением опорожнения кишечника – до 20 раз/сутки при тотальном колите, в среднем от 4 до 10. Причём стул часто учащается в ночное время и раннее утро. Стул чаще неоформленный с примесью крови и слизи (преимущественно на поверхности кала, но при воспалении ободочной кишки кровь смешана с каловыми массами). Имеются болезненные ложные позывы на дефекацию, тенезмы и возможно запоры в дебюте заболевания (при проктитосигмоидите), чувство неполного опорожнения кишечника. Боли в животе (в зависимости от поражения: в боковых, подвздошных, околопупочной областях, реже в промежности,

иррадиирующие в копчик) умеренные или интенсивные, ноющие или схваткообразные, усиливающиеся перед дефекацией [3,6].

В зависимости от активности патологического процесса в дальнейшем присоединяются физикальные признаки, характеризующие лабораторный синдром мальабсорбции: похудение, признаки сидеропении, анемии, недостаточности микронутриентов, обезвоживание, слабость, тошнота и рвота.

Внекишечная симптоматика характерна для 10–20% пациентов и может проявляться уже при первом разгаре данного заболевания. Достаточно часто встречается узловая эритема и гангренозная пиодермия, патогенетическим базисом которых лежит повреждение эндотелия сосудов циркулирующими иммунными комплексами, взаимодействующими с антигенами бактерий и системой комплемента [7,9,10].

Афтозный стоматит выявляется примерно у 10% пациентов, но серьёзного характера не имеет, проходит в стадии ремиссии.

Поражение глаз: увеит, эписклерит, конъюнктивит, хориоретинит, ретробульбарный неврит встречаются реже, однако очень опасны вследствие возможной стёртой симптоматики и высокого риска потери зрения.

Диагностика

Поскольку клинически манифестация ВЗК в большинстве случаев неспецифична, однако необходимо:

1. Исключить специфические воспалительные заболевания;
2. Проанализировать распространённость поражения и степень активности воспаления;
3. Исключить/подтвердить осложнения ВЗК.

На сегодняшний день существуют клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические критерии диагностики НЯК. Для постановки диагноза необходимым является наличие соответствующих анамнестических данных, характерной клиники, эндоскопических и гистологических признаков НЯК. Характерной эндоскопической картиной для НЯК является обеднение сосудистого рисунка, эритематозные изменения слизистой, эрозии, афты, псевдополипы (части возвышающейся сохранённой слизистой в центре эрозированной), зернистость поверхности, контактная или спонтанная кровоточивость. По результатам эндоскопии выставляют соответствующий балл по Индексу эндоскопической активности ЯК и Индексу Мейо.

Гистологические изменения при НЯК характеризуются поражением кишки в пределах слизистой и подслизистого слоя, базальный плазмодитоз, изменением архитектоники слизистой, её атрофия на фоне диффузного утолщения, крипт-абсцессы [4,5].

Морфологическое и эндоскопическое исследования в диагностике НЯК на сегодняшний день играют главную роль в диагностике ВЗК, так как позволяют идентифицировать характер, распространённость и степень активности процесса, дифференцировать НЯК и Болезнь Крона (БК), исключить ЗНО кишечника, проводить контроль эффективности терапии. Несмотря на это, данные методы всё-таки имеют достаточно высокую стоимость и относительную надёжность: ведь не всегда после проведения инструментальных исследований диагноз верифицируется, существует проблема недостаточной подготовки пациентов к исследованию, невозможности его проведения, вследствие тяжёлого состояния больного или острого течения данного заболевания (высокий риск перфорации кишечника), трудности взятия биопсийного материала вследствие плохой визуализации или нехарактерной эндоскопической картины слизистой. Не последнюю роль играет также субъективный фактор в данных исследованиях: диагноз зависит от врача-морфолога – при гистологическом исследовании и от эндоскописта – при полной фиброколоноскопии, ректороманоскопии, эзофагогастродуоденоскопии.

Рентгенологические методы исследования при ВЗК не теряют своего значения благодаря значительной информативности, низкой стоимости,

Поражение суставов (от артралгий до отчётливого воспалительного процесса) – сакроилеит, спондилит, моноартриты. Возможно их появление среди первых симптомов заболевания, в связи, с чем затрудняется диагностика НЯК [12,14].

относительной простоте способа. Анализ положения, формы (выраженности гаустрации), размеров, интенсивности тени, специфического рисунка слизистой, контрастности, предположительной функции кишечника (по продвижению контраста) позволяет обнаружить специфические для НЯК рентгенологические симптомы: ригидность стенки, бахромчатость структуры, абсцессы, стриктуры, язвы в виде запонки, сужение просвета в некоторых участках кишки (симптом «шнурка») [4,5,7].

Дополнительно могут использовать для диагностики НЯК МРТ, КТ методы (при невозможности проведения эндоскопических методов), УЗИ исследование немаловажное значение приобретает при ведении беременных пациенток, осложнённых конкрементами почек и желчных путей форм НЯК, для которого также характерны специфические признаки НЯК – симптом мишени, протяжённое анэхогенное утолщение слизистой оболочки, возможно уменьшение просвета кишки, нарушение перистальтики.

Однако более новыми и перспективными считаются лабораторные критерии НЯК. Обнаружение биомаркёров в биологических субстратах может решить существенные сложности, которые могут возникнуть при эндоскопических исследованиях, сделать постановку диагноза легче, быстрее, достовернее. На сегодняшний день существует уже достаточное количество маркёров ВЗК: лизоцим, $\alpha 1$ -антитрипсин, лактоферрин, нейтрофильная эластаза, фактор некроза опухоли, фекальный кальпротектин. Все биомаркёры играют непосредственную роль в патологических процессах НЯК и компенсаторных ответах организма на воспаление, именно поэтому их увеличение всегда свидетельствует об усиленной базальной инфильтрации нейтрофилами и диффузии протеинов плазмы в кишечную стенку [7,9,10].

Наиболее перспективным, значимым и используемым маркером является фекальный кальпротектин – кальций- и цинксвязывающий белок нейтрофилов и макрофагов, в составе цитоплазмы которых занимает около 60%. При гибели клеток, устойчивый протеин переходит в просвет кишечника. Чувствительность данного биомаркера в тестах с дифференцировкой функциональных расстройств и ВЗК приближается к 100%, специфичность варьирует от 78% до 88%.

$\alpha 1$ -антитрипсин – противовоспалительный компонент, ингибитор эластазы полиморфнонуклеарных нейтрофилов (уменьшает тем самым их разрушительную протеолитическую активность), ингибитор сериновых протеаз. Вследствие антипротеолитических функций, фекальный $\alpha 1$ -антитрипсин устойчив к разрушению, поэтому достаточно надёжен как маркёр патологической проницаемости слизистой кишки, интестинальной потери белка. Увеличение достоверности

и диагностической значимости данного метода возможно при исследовании клиренса $\alpha 1$ -антитрипсина (определение концентрации в крови и кале) [4,5,10].

Лактоферрин – один из белков острой фазы, вырабатываемый активированными нейтрофилами, компонент неспецифического звена гуморального иммунитета. Обладает иммуномодулирующим действием, антибактериальной активностью. Обнаружение лактоферрина в кале достоверно, достаточно специфично для ВЗК с локализацией в толстом кишечнике. Стабилен в кале до 4-х суток и может быть выявлен простым и недорогим ИФА. К тому же количество лактоферрина может возрастать до клинической манифестации заболевания,

Лечение

Лечение НЯК должно быть максимально индивидуальным, зависеть от тяжести состояния, длительности заболевания, предшествующей терапии, распространённости процесса и стремиться к купированию клинических проявлений, улучшению качества жизни, поддержанию ремиссии, профилактике рецидивов, предупреждению развития осложнений. В связи с этим, обоснована необходимость комплексного лечения, включающего как медикаментозные препараты, так и немедикаментозное лечение, а также обучение контролю и воздействию на эмоциональное состояние.

Немедикаментозная терапия включает, прежде всего, диету. Питаться необходимо часто и малыми порциями. Основной рацион соответствует различным вариантам 4-го стола по Певзнеру, направленный на механическое и химическое щажение, замедление продвижения пищевого субстрата по ЖКТ. Пища достаточной калорийности, с оптимальным количеством легко усвояемого белка (до 1,5 г/кг/сут), витаминами (рекомендован приём фолиевой кислоты по 0,002 г 3 р/сут, дефицит которой может быть связан с побочными эффектами сульфасалазина), микронутриентами, с ограничением жиров животного происхождения и отсутствием грубой растительной клетчатки. Можно ввести в рацион нежирную отварную или приготовленную на пару, предварительно механически измельчённую (фарш, суфле) рыбу, мясо (кролик, курица, индейка, говядина). Протёртые каши, картофель, яйца (с умеренным потреблением желтка), подсушенный хлеб, грецкие орехи. Исключают из рациона сырые овощи и фрукты (способствуют развитию диареи) [4,5,8].

Доказано, что риск развития НЯК снижает наличие в рационе достаточного количества витамина Д. При лактазной недостаточности исключают молочные продукты, хотя возможно их потребление в небольшом количестве, лучше в переработанном виде при хорошей переносимости. Следует понимать, что чрезмерная физическая нагрузка, наряду с различными стрессовыми факторами, при выраженном влиянии симпатической НС на ЖКТ, также может способствовать манифестации симптомов. Поэтому различные психотерапевтические техники и рациональный режим физических нагрузок (ЛФК во время ремиссии) также являются важными аспектами лечения.

поэтому данный маркер имеет прогностическое значение. Количественные иммунологические анализы на обнаружение трансферрина (выше 50 нг/мг) и гемоглобина (выше 100 нг/мг) в кале имеют хорошее прогностическое значение, позволяя судить о вероятности, стадии и локализации колоректального рака. Повышение значений трансферрина свидетельствует о поражении верхних отделов ЖКТ, гемоглобина – нижних.

В Европейских странах для диагностики ВЗК используют сцинтиграфию, оценивая экскрецию меченных Технецием-99 или Индием -111 нейтрофилов. Далее производят радионуклидный анализ кала с оценкой количества меченных лейкоцитов в субстрате [4,5,12,14].

Медикаментозное лечение базируется на применении четырёх групп лекарственных средств:

1. Препараты 5- аминосалициловой кислоты
2. ГКС
3. Иммунодепрессанты
4. ГИБП

Лекарственные средства 1-й группы ингибируют образование простагландинов, уменьшают активность нейтрофилов, подавляют синтез рецепторов к IL-2, снижают синтез IL-1, IL-6. Один из 1-х препаратов 5-АСК – Сульфасалазин сегодня уже не является препаратом выбора, поскольку имеет ощутимые побочные эффекты (тошнота, головная боль, зуд, аллергические реакции), связанные с молекулой сульфамиридина, одного из метаболитов препарата. Более современные лекарственные вещества (Месалазин, Олсалазин) представляют собой «чистую» 5-АСК или 5-АСК с инертной молекулой-проводником [8,10].

Дозы Месалазина варьируют индивидуально до достижения клинического эффекта (2,4–4,8 г/сут при обострениях и 2 г/сут для поддержания ремиссии). Существуют разные формы лекарственных средств: суппозитории (используют при проктитах), микроклизмы (эффективны при левостороннем поражении). Месалазин в таблетках защищён химическим веществом, подвергающимся деградации только при pH>6,5, что обеспечивает практически точечное его действие на поражённые участки кишки, достигая высокой эффективности.

2-я группа препаратов, накапливаясь в поражённом участке кишки, обеспечивает эффективное ингибирование выработки арахидоновой кислоты, тем самым обеспечивая блокирование синтеза простагландинов и лейкотриенов, а также угнетает хемотаксис клеток иммунной системы. Кроме того, приём ГКС достоверно снижает кровоточивость, это связано с его воздействием на тканевый фибринолиз [5,11,12].

Препаратом первой линии среди ГКС является Будесонид ММХ, используются также метилированные аналоги преднизолона. Дозировки препаратов и форма введения зависят от преимущественной локализации поражения, степени активности процесса, предшествующей терапии и составляют 40–60 мг/сут (Преднизолон) или 9 мг/сут (Будесонид) – в активную фазу процесса,

с постепенным снижением на 2,5–5 мг/нед до 20 мг и вплоть до полной отмены. Применение лекарственных средств данной группы рекомендуют ограничивать в дозе и времени, в связи с тяжёлыми системными побочными эффектами; при длительном приёме возрастает риск развития стероидзависимости. Поэтому, даже при устойчивой ремиссии и при адекватном снижении дозы ГКС, также поддерживающую терапию рекомендуется вести на Азатиоприне.

Представители 3-й группы (Азатиоприн, Метотрексат, Циклоспорин) составляют резерв медикаментозной терапии НЯК и, главным образом, назначаются при гормональной зависимости и резистентности. Препаратами 1-й линии являются 6-меркаптопурин (1–1,5 мг/кг) и Азатиоприн (2–2,5 мг/кг), так как это наиболее удачное сочетание с ГКС. Препаратом 2-й линии, при непереносимости или необходимости быстрого эффекта, является Метотрексат 25–30 мг/нед., с постепенным снижением для поддерживающей дозы 15 мг [13,14].

4-я группа препаратов – Генно-инженерные биологические лекарственные средства, воздействующие более таргетно, чем предыдущие группы лекарственных средств – нейтрализация провоспалительных цитокинов и их рецепторов, подавление необходимых молекул адгезии или сигнальной трансдукции, воссоздание равновесного количества противовоспалительных цитокинов.

Ингибиторы ФНО- α : химерные (Инфликсимаб) и полностью гуманизированные (Адалimumаб, Голimumаб) препараты, оказывают таргетное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие на поражённые участки. Таргетная терапия дорогостоящая, поэтому используется

при неэффективности стандартных схем лечения. Кроме того, всегда существует риск образования антител к препарату анти-ФНО и в этом случае отступать практически некуда [4,5,15].

При первичной анти-ФНО резистентности в последних рекомендациях описан возможный переход на терапию ингибитором $\alpha 4\beta 7$ -интегринов (Ведолизумаб). Вторичная анти-ФНО резистентность может являться следствием снижения концентрации препарата. Возможное решение этой проблемы – увеличение дозы или учащение приёма препарата.

На сегодняшний день уже разработаны новые препараты, которые существенно отличаются по механизму действия, успешно прошедшие клинические испытания.

Омегавен, содержащий в составе эйкозапентаеновые кислоты рыбьего жира, метаболизируется в организме до лейкотриена В5 – малоактивного аналога лейкотриена В4, тем самым восстанавливает баланс про- и противовоспалительных липидных хемокинов и оказывает иммуномодулирующее действие, умеренный противовоспалительный эффект.

Зилеутон – антагонист рецепторов лейкотриена В4. Кленоликсимаб – моноклональные антитела к Т-хелперным клеткам (CD4).

Возможно хирургическое лечение НЯК. Однако нужно понимать, что аутоиммунное воспаление может развиваться в любом оставшемся участке кишки, также крайне сложным остаётся восстановление функций толстого кишечника, что заставляет прибегать к оперативному лечению только при серьёзных осложнениях: рак на фоне ЯК, токсическая дилатация, перфорация, неэффективность консервативной терапии [8,13,14,15].

Литература | References

1. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140:1785–94.
2. 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.* – 2005;19(Suppl A):5–36.
3. Григорьев, П.Я. Справочное руководство по гастроэнтерологии / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – 480 с.
Grigor'ev P. Ya., Yakovenko E. P. Spravochnoe rukovodstvo po gastroehnterologii [The reference guide on gastroenterology]. Moscow, Med. inform. agentstvo Publ., 1997. 480 p. (In Russ.)
4. Baumgart DC. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123–33.
5. 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* 2007;132:763–86.
6. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. *Фарматека*. 2011. № 15. С. 44–49.
Grigor'eva G.A., Meshalkina N. Yu. O probleme sistemnykh proyavlenij vospalitel'nykh zabolevanij kishhechnika [About a problem of system manifestations of inflammatory diseases of intestines]. *Farmateka*, 2011, no. 15, pp. 44–49. (In Russ.)
7. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract. Gastroenterol.* – 2010;30:17–20.
8. Масевич, Ц. Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц. Г. Масевич, С. И. Ситкин // *Aqua Vitae*. – 2001. – № 1. – С. 37–41.
Masevich C. G., Sitkin S. I. Sovremennaya farmakoterapiya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanij kishhechnika [Modern pharmacotherapy of chronic inflammatory diseases of intestines]. *Aqua Vitae*, 2001, no. 1, pp. 37–41. (In Russ.)
9. Справочник по колопроктологии под редакцией проф. Шельгина Ю. А., проф. Благодарного Л. А. «Литтерра». – 2012. – С.460–522.
Blagodarnogo L. A., Shelygina Yu. A. Spravochnik po koloproktologii [Reference book on coloproctology]. *Litterra*, 2012, pp. 460–522. (In Russ.)
10. Халиф, И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. – М.: Миклош, 2004. – 88 с.
Khalif I. L., Loranskaya I. D. Vospalitel'nye zabolevaniya kishhechnika (nespetsificheskij yazvennyj kolit i bolezni' Krons) [Ulcerative colitis and Crohn's disease]: clinical, diagnostics and treatment / I. L. Khalif, I. D. Loranskaya. – M.: Miklosh, 2004. – 88 p.

- Krona): klinika, diagnostika i lechenie [Inflammatory diseases of intestines (nonspecific ulcer colitis and disease Krone): clinic, diagnostics and treatment]. Moscow, Miklosh Publ., 2004. 88 p. (In Russ.)
11. Шифрин, О. С. Современные подходы к лечению больных неспецифическим язвенным колитом / О. С. Шифрин // Consilium-medicum. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 24–29.
Shifrin O. S. Sovremennyye podkhody k lecheniyu bol'nykh nespetsificheskim yazvennym kolitom [Modern approaches to treatment of patients with nonspecific ulcer colitis]. Consilium-medicum, 2002, vol. 4, no. 6, pp. 24–29. (In Russ.)
 12. Халиф И. Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология. – 2006. № 2. – С.31–33.
Khalif I. L. Printsipy lecheniya yazvennogo kolita (rekomentatsii rossijskoj gruppy po izucheniyu vospalitel'nykh zabolevanij kishhechnika) [Principles of treatment of ulcer colitis (recommendation of the Russian group on studying of inflammatory diseases of intestines)]. Koloproktologiya, 2006, no. 2, pp. 31–33. (In Russ.)
 13. Халиф И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – т. 16. – № 3. – С.58–62.
Khalif I. L. Lechebnaya taktika pri yazvennom kolite [Medical tactics at ulcer colitis]. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii, 2006, vol. 16, no. 3, pp.58–62. (In Russ.)
 14. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. – М.: Триада, 2002. –130 с.
Belousova E. A. Iazvennyi kolit i bolezni' Krona [Ulcer colitis and Crohn's disease]. Moscow, Triada Publ., 2002. 128 p. (In Russ.)
 15. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Цодикова О. М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека. – 2013. – № 2. – С.42–46.
Belousova E. A., Nikitina N. V., Tsodikov O. M. Lechenie yazvennogo kolita legkogo i srednetyazhelogo techeniya [Treatment of ulcer colitis of an easy and medium-weight current]. Farmateka, 2013, no. 2, pp. 42–46. (In Russ.)