

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра терапии ИПО

Зав. Кафедрой, ДМН, профессор
Гринштейн Юрий Исаевич

Руководитель ординатуры ДМН, профессор
Грищенко Елена Георгиевна

Реферат

Тема: «ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА, ПРЕДСТАВЛЕНИЕ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ»

Выполнила: Шаржанова Юлия Игоревна
Ординатор 2-го года
обучения специальности Терапия

Красноярск, 2022г

Содержание

1. Введение
2. Эпидемиология
3. Этиология
4. Клиническая картина
5. Диагностика
6. Принципы лечения
7. Литература

1. Введение.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной гастроэнтерологии и колопроктологии. По уровню заболеваемости они значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, хотя по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к воспалительным заболеваниям кишечника обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, этиология их остается неизвестной. При этом заболеваемость ЯК и БК во всем мире возрастает с каждым годом.

2. Эпидемиология.

Эпидемиологические исследования показали, что количество больных БК возросло за последние 40 лет, в то время как заболеваемость ЯК, напротив, несколько уменьшилась. По данным исследований, проведенных в Миннесоте и Северной Норвегии, количество заболевших ЯК составляло 12,8 и 15 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Количество заболевших БК от 3,1 до 14,6 случаев на 100 тыс. населения в год. Распространенность в Великобритании и Швеции возросла вдвое, достигнув 16,6 на 100 тыс. Частота ЯК в России составляет 20 на 100 тыс. населения (из них около 10% — дети), а БК — 3,5 на 100 тыс. (20–25% — дети). При обоих заболеваниях наиболее низкая распространенность наблюдается в африканских и азиатских странах. БК от 3 до 8 раз чаще встречается среди еврейского населения. У пациентов с ВЗК заболевание обычно проявляется между 15 и 40 годами. Тем не менее, как указано в некоторых исследованиях, второй пик заболеваемости приходится на период жизни между 50 и 80 годами. БК может впервые появиться в детском

возрасте, хотя число заболевших до 15 лет невелико. Большинство исследований указывают на одинаковое количество больных ЯК и БК среди мужчин и женщин, хотя некоторые гастроэнтерологи указывают на небольшое преобладание БК среди женщин.

3. Этиология.

Этиология ВЗК не ясна. Предполагается множественное воздействие факторов способствующих развитию хронического воспаления.

ВЗК характеризуются хроническим иммунным воспалением в стенке кишки, поверхностным при ЯК и трансмуральным при БК. Обсуждается роль в их развитии генетической предрасположенности, которая позволяет реализоваться неизвестным повреждающим агентам, инфекционного фактора, нарушения иммунорегуляции и аутоиммунного компонента. Опосредованные внешними факторами и генетически обусловленные нарушения иммуногенеза рассматривают как основной механизм развития воспаления в кишечнике.

Наиболее важным фактором риска для развития ВЗК является отягощенная наследственность. Примерно у 20% больных ВЗК близкие родственники также страдают ВЗК (семейные случаи заболевания). Родственники первой степени родства имеют риск развития БК в 10–35 раз выше, а риск развития ЯК — в 8–10 раз выше, чем в общей популяции. В большинстве случаев развивается такой же вариант ВЗК. Если БК или ЯК страдают оба родителя, то риск развития у ребенка к 20-летнему возрасту ВЗК составит 52%. Факторы окружающей среды оказывают значительное влияние на течение ВЗК. Важное место среди них отводится курению. Курение предотвращает появление ЯК, но способствует возникновению БК. В дальнейшем у таких больных чаще наблюдается тяжелое течение заболевания, требующее применения иммуносупрессивных препаратов. Курение является фактором риска скорого рецидива болезни Крона после ее оперативного лечения. Отказ от курения может привести к развитию ремиссии БК, и напротив, к обострению ЯК. Активные ингредиенты сигаретного дыма, увеличивающие риск возникновения БК, к сожалению, до настоящего времени

еще не идентифицированы.

Возможным фактором в развитии ЯК и БК являются такие особенности диеты, как избыток легкоусваиваемых углеводов, недостаток пищевых волокон, дефицит полиненасыщенных жирных кислот; отмечается значительная большая заболеваемость в индустриально-развитых странах.

Генетическая предрасположенность. Всесторонние изучения подтвердили значимость генетического статуса в развитие ЯК и БК. Локусы, предположительно ответственные за развитие ВЗК, обнаружены на хромосомах 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16, 19 (IBD 1–8). Самым изученным можно считать локус IBD1 (NOD2/CARD15), расположенный перичентромерно на хромосоме 16. NOD2/CARD15 экспрессируется на моноцитах и активирует нуклеарный $\kappa\beta$ фактор (NF- κ P), запускающий иммунный ответ на воспалительную реакцию. Мутации хотя бы в одном из 3 генов данного локуса определяют развитие семейного варианта БК, ранний дебют и внекишечные проявления заболевания. Сильные ассоциации (положительные и отрицательные) найдены с HLA-антигенами I и II класса, ответственными за регуляцию иммунного ответа как при ЯК, так и при БК.

4. Клиническая картина.

ЯК и БК, имея безусловные сходства в клинических проявлениях, между тем обладают различиями, которые в большинстве случаев позволяют успешно проводить их дифференциальную диагностику.

ЯК характеризуется поражением только толстого кишечника с обязательным поражением прямой кишки. По протяженности различают проктит, левосторонний колит и тотальный колит. Воспаление ограничивается только слизистым слоем стенки кишечника. Эндоскопическую активность ЯК отражают контактная ранимость (выделение крови при контакте с эндоскопом), отсутствие сосудистого рисунка и наличие или отсутствие эрозий и изъязвлений.

К основным клиническим симптомам язвенного колита относятся диарея и/или

ложные позывы с кровью, тенезмы и императивные позывы на дефекацию, а также ночная дефекация. При тяжелой атаке ЯК возможно появление общих симптомов, таких как снижение массы тела, общая слабость, анорексия и лихорадка. К микроскопическим признакам ЯК относится деформация крипт-разветвленность, разнонаправленность, уменьшение плотности «укорочение», появление крипт разного диаметра, крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки, «неровная» поверхность последней во взятом биоптате, уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмоцитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений. Степень воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки.

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания.

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
2. Прерывистый характер поражения;
3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи; 4. Фиброз: стриктуры;
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки;
7. Наличие саркоидной гранулемы. Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся хроническая диарея

(более 6 недель), в большинстве случаев, без примеси крови, боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки)

Болезнь Крона отличается трансмуральным поражением стенки кишечника и способностью вовлекать в патологический процесс все отделы желудочно-кишечного тракта, и в первую очередь, тонкий кишечник. Течение БК агрессивнее, нежели течение язвенного колита. Приблизительно 90% пациентам с поражением тонкой или слепой кишки потребуются хирургическое вмешательство. Трансмуральное воспаление, свойственное БК, может привести к фиброзу, обструкции и формированию свищей. Клинические проявления БК более разнообразны, чем клинические проявления ЯК. Диарея, абдоминальная боль, лихорадка и потеря веса — первые симптомы заболевания. Для БК, в отличие от ЯК, более характерны схваткообразные боли в брюшной полости, чем выраженное кровотечение. У таких больных может развиваться перитонит, проявляющий себя лихорадкой и болями в брюшной полости. Могут сформировать свищи, абсцессы и стеноз аноректальной зоны.

Внекишечные проявления свойственны как ЯК, так и БК. Мишенью для внекишечных проявлений ВЗК может оказаться любой орган организма, хотя чаще ими оказываются глаза, кожа, кости и мышцы. Склерит и эписклерит встречаются одинаково часто при обоих заболеваниях. Узловатая эритема более свойственна БК, чем ЯК. Появление узловатой эритемы совпадает с дебютом заболевания. Ее относят к внекишечным проявлениям, связанным с активностью воспалительного процесса. Гангренозная пиодермия встречается у 1–10% пациентов ВЗК и наиболее характерна для ЯК. Обострение гангренозной пиодермии может не совпадать с нарастанием активности воспалительного процесса в кишечнике. При ВЗК у 20% больных развиваются артриты, чаще поражающие крупные суставы. Анкилозирующие спондилиты и первичный склерозирующий холангит являются внекишечными проявлениями, не

связанными с активностью воспалительного процесса в кишечнике.

5. Диагностика.

Необходимым минимумом лабораторной диагностики является исследование крови (общий анализ крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок, гемокоагулограмма, общий белок, альбумины, печеночные пробы, электролиты). При остром начале диареи выполняется анализ кала для исключения острой кишечной инфекции, исследование токсинов А и В *C.difficile* (при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре для исключения псевдомембранозного колита). При постановке диагноза выполняется анализ кала на яйца глистов и паразиты. Чувствительным маркером воспаления является фекальный кальпротектин, применяемый также в качестве способа мониторинга активности заболевания. Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемия (железодефицитная, анемии хронического заболевания, В-12- или фолат-дефицитная), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопропротеинемию (в частности, гипоальбуминемию). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, витамина В12, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритина

Инструментальная диагностика.

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

- обзорная рентгенография брюшной полости (при симптомах кишечной непроходимости)
- колоноскопия с илеоскопией

- эзофагогастродуоденоскопия
- МРТ, КТ с контрастированием кишечника (диагностика свищей, абсцессов, инфильтратов)
- фистулография (при наличии наружных свищей)
- при невозможности провести МРТ или КТ допустимо рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью (после исключения признаков непроходимости);
- биопсия слизистой оболочки кишки в зоне поражения;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза;
- трансректальное ультразвуковое или МР-исследование прямой кишки и анального канала (при перианальных поражениях).

Диагноз должен быть подтвержден:

- эндоскопическим и морфологическим методом; и/или
- эндоскопическим и рентгенологическим методом.

При необходимости проводят следующие дополнительные исследования:

- капсульная эндоскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки и при отсутствии стриктур). Следует помнить, что задержка капсулы в кишечнике наблюдается у 13% пациентов. В настоящее время у больных БК до проведения капсульной эндоскопии рекомендуется выполнять рентгенологические исследования (пассаж бария по кишечнику, КТ-энтерография) или МР-энтерографию для оценки наличия стриктур тонкой кишки;
- баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки).

6. Принципы лечения.

Лечебные мероприятия включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургические вмешательства, психосоциальную поддержку и диетические рекомендации.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки заболевания, протяженностью поражения, наличием

внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводимой терапии, а также риском развития осложнений.

Целью терапии является достижение и поддержание ремиссии, профилактика осложнений, предупреждение операций, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений - своевременное назначение хирургического лечения.

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК условно подразделяются на:

1. Средства для индукции ремиссии: глюкокортикостероиды (ГКС) [системные (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид)],
2. Биологические препараты: инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол, а также антибиотики и 5-аминосалициловая кислота (5-АСК);
2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): 5-аминосалициловая кислота и ее производные, иммуносупрессоры (азатиоприн - АЗА, 6-меркаптопурин - 6-МП), инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаб пегол;
3. Вспомогательные средства для профилактики осложнений заболевания и нежелательного действия лекарственных препаратов (омепразол, препараты кальция, железа и т.п.).

БК илеоцекальной локализации (терминальный илеит, илеоколит), лёгкая атака. В качестве терапии первой линии используется будесонид (9 мг/сут. в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены).

Терапевтический эффект будесонида следует оценивать через 2-4 недели.

Эффективность месалазина при БК ограничена. В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии ($ИАБК \leq 150$) допустима поддерживающая противорецидивная терапия месалазином или сульфасалазином не менее 2 г/сут.,

При среднетяжелой и тяжелой атаке БК обследование и лечение проводится в условиях стационара.

БК толстой кишки. Лёгкая атака. В данной ситуации может быть эффективен сульфасалазин в дозе 4 г или пероральный прием месалазина 4-4,8 г (таблетки, таблетки ММХ, гранулы). Оценка терапевтического эффекта производится через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии ($ИАКБ \leq 150$) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином 2 г или месалазином 1,5-2 г (не менее 4 лет). При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой БК системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами, генно-инженерными биологическими препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или ведолизумаб) в комбинации с АЗА или 6-МП

БК толстой кишки. Среднетяжелая и тяжелая атака любой локализации. Лечение проводится в условиях стационара.

БК с перианальными поражениями. Перианальные проявления при БК часто требуют хирургического лечения.

БК тонкой кишки (кроме терминального илеита). Легкая атака. Показано назначение месалазина 4 г/сут., прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет. Следует отдавать предпочтение препаратам с этилцеллюлозной оболочкой, обеспечивающей создание достаточной концентрации месалазина (Пентаса) в зоне поражения.

БК тонкой кишки. Среднетяжелая и тяжелая атака. Тяжелая атака БК любой локализации требует проведения интенсивной противовоспалительной терапии в специализированном стационаре

Медикаментозная терапия ЯК.

Проктит. Легкая и среднетяжелая атака.

Терапия заключается в назначении суппозиториев с месалазином (1-2 г/сут.) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сут.). Оценка терапевтического ответа производится в течение 2 недель. При хорошем ответе терапия в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель. При неэффективности лечения эффективно подключение ректальных форм ГКС (суппозиториев с преднизолоном 10 мг x 1-2 раза в сутки). При достижении ремиссии проводится поддерживающая

терапия - местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1 -2 г x 3 раза в неделю в виде монотерапии (не менее 2 лет). При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3-4 г/сут. При отсутствии эффекта показано назначение системных кортикостероидов (преднизолон 30-40 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мгx1-2 раза в сутки) может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет. Тяжелая атака (развивается крайне редко) – требует госпитализации в стационар.

Левосторонний тотальный колит. Легкая атака. Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут. (или сульфасалазин 4 г/сут.) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут. (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия продолжается до 6-8 недель. При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГКС (клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг 1-2 раза в сутки). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГКС в дозе, эквивалентной 50-75 мг преднизолона. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г 2 раза в неделю (т.н. «терапия выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (3 г) вместо месалазина.

Левосторонний тотальный колит среднетяжелая и тяжелая атака – лечение в условиях специализированного стационара. Основными препаратами, используемыми при тяжелых атаках ЖК являются системные ГКС

и топические стероиды (будесанид), в комбинации с АЗА или 6-МП, генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб или ведолизумаб) в комбинации с АЗА или 6-МП.

7. Литература

1. Воспалительные заболевания кишечника: современный взгляд на проблемы диагностики (обзор). Е. И. Михайлова, М. Н. Данченко
2. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом.
3. Электронный курс СДО КрасГМУ заболевания кишечника.