

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ
АМУРСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА
(ГАУЗ АО «АОКБ»)

«ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА
(ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА),
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ».

(Информационно-методическое письмо)

Подготовил:

Врач-гастроэнтеролог

ГАУЗ АО «АОКБ»



Н.В. Калинина

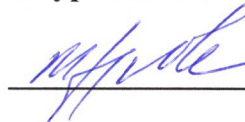
Согласовано:

Главный внештатный

специалист гастроэнтеролог

министерства здравоохранения

Амурской области



Л.А. Трусова

Благовещенск, 2023 год

Уважаемые коллеги!

Организационно-методическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» направляет вам информационно-методическое письмо:

**«ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА
(ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА),
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ».**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. По уровню распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к ВЗК обусловлен прежде всего тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, их этиология остается неизвестной, а патогенез раскрыт недостаточно.

«ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА (ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА), СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ».

(информационно-методическое письмо)

Воспалительные заболевания кишечника (ЯК и болезнь Крона) характеризуются иммунным воспалением кишки – поверхностным (в пределах слизистой оболочки) при язвенном колите и трансмуральным при болезни Крона. Заболевания в значительной степени схожи между собой по патогенезу, морфологическим изменениям, ряду клинических проявлений и подходам к лечению. Вместе с тем они имеют клинические различия.

ВЗК – патология индустриально развитых стран, в основном, городского населения (соотношение город : село как 5 :1). Частота распространения для НЯК 5-20 и для БК 5-10 случаев на 100.000 населения. В последние годы отмечается рост ВЗК, пиковый возраст начала заболеваний приходится на второе и третье десятилетия жизни, чаще болеет население Европы и Северной Америки. Соотношение НЯК: БК от 2:1 до 10:1.

В этиопатогенезе ВЗК играют большую роль генетические факторы, пищевые аллергены, инфекции (бактерии, вирусы), также вредные факторы окружающей среды, психические факторы, вызывающие нарушение иммунологических реакций, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, приводящие к повреждению эпителия кишечника, которое приводит к образованию новых антигенов в организме, приводящих к деструкции ткани кишечника.

Классификация ВЗК в настоящее время осуществляется по распространённости поражения кишечника:

Язвенный колит:

- Язвенный энтероколит К 51.0
- Язвенный илеоколит К 51.1
- Язвенный проктит К51.2
- Язвенный проктосигмоидит К 51.3

Течение:

- острое (типичное и фульминантное)
- хроническое (непрерывное и рецидивирующее).

Болезнь Крона: К 50

- Терминальный отдел подвздошной кишки К 50.0
- Илеоцекальный отдел К 50.8
- Толстая кишка (в т.ч. прямая) К 50.1
- Тонкая кишка К 50.0
- Другие локализации (пищевод, желудок). К 50.8

Формы:

- Стриктурирующая

- Пенетрирующая
- Воспалительно – инфильтративная.

В клинической картине ВЗК преобладает неоформленный стул с примесью слизи и крови от 6 до 10-15 раз в сутки. Кровь и слизь чаще бывает при ЯК. Боли при ЯК чаще возникают в левой половине живота и прямой кишке, часто – тенезмы. При БК боли возникают чаще в правой подвздошной области. Часто характерна субфебрильная температура, снижение массы тела. При БК часто бывают перианальные свищи, аноректальные трещины, часто пальпируется образование в правой подвздошной области. В клиническом анализе крови часто имеется анемия железodefицитная, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и ускорение СОЭ, значительно повышается содержание фекального кальпротектина.

Диагностика ВЗК:

- Клинический анализ крови
- Биохимический анализ крови: альбумин, общий белок, ГГТП, билирубин, фибриноген, СРБ, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, хлор) крови.
- УЗИ внутренних органов, ФГДС.
- Необходим осмотр проктологом с проведением ректороманоскопии, фиброколоноскопии с биопсией из прямой кишки и из 4 различных участков толстой, и ещё из 1 участка подвздошной кишки.

Признаки язвенного колита: гиперемия слизистой кишки с утратой сосудистого рисунка, зернистость слизистой оболочки, контактная кровоточивость, плоские сливные изъязвления слизистой, псевдополипы, криптабсцессы, гной в просвете кишки. Прямая кишка повреждена в 90% случаев. Морфологически - картина воспаления с инфильтрацией слизистой оболочки полиморфно – ядерными лимфоцитами.

Признаки Болезни Крона: афтозные и язвенные поражения на нормальной или воспалённой слизистой, язвы – трещины, рельеф «булыжной мостовой», сужение просвета кишки, сегментарное распространение, прямая кишка не повреждена в 80 % случаев. Морфологически – лимфоцитарная трансмуральная инфильтрация, лимфоидная гиперплазия, фиброз стенки кишки.

Дифференциальный диагноз ВЗК проводится с:

- туберкулёзом кишечника
- ишемическим колитом
- псевдомембранозным колитом
- раком толстой кишки
- дивертикулитом
- геморроем
- острой кишечной инфекцией
- паразитарным колитом

Осложнения ВЗК

Язвенный колит: тромбозы и тромбоэмболии, перфорация стенки кишки, перитонит, рак толстой кишки, кишечное кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, сепсис.

Болезнь Крона: стриктуры с острой и хронической кишечной непроходимостью, перфорация стенки кишки и перитонит, межпетлевые свищи и абсцессы брюшной полости, кишечное кровотечение, токсическая дилатация кишки, перианальные свищи, аноректальные трещины, рецидивирующие парапроктиты, сепсис и тромбозы периферических вен, абдоминальные инфильтраты.

Внекишечные проявления ВЗК:

1. Осложнения, связанные с активностью процесса:

- поражения суставов: артриты, сакроилеит, анкилозирующий спондилит
- некротизирующая пиодермия, узловатая эритема
- афтозный стоматит
- эписклерит, увеит, иридоциклит

2. Осложнения, не связанные с активностью процесса:

- первичный склерозирующий холангит
- аутоиммунный гепатит
- билиарный цирроз
- амилоидоз

3. Осложнения, связанные с мальабсорбцией вследствие поражения тонкой кишки:

- нефролитиаз
- олецистолитиаз и др.

Цели лечения ВЗК:

- купирование активного процесса воспаления
- профилактика осложнений - поддержание стойкой ремиссии
- предупреждение и купирование рецидивов
- улучшение качества жизни.

Консервативное лечение язвенного колита

1. Проктит.

- Лёгкая и среднетяжёлая атака:

Назначение суппозиториев с месалазином (салофальк, пентаса) 1,0 – 2,0 г\сутки или ректальной пены месалазина (1 -2 г\сутки). Оценка терапевтического эффекта производится в течение 2-х недель. При положительном ответе лечение пролонгируется до 6 -8 недель.

При неэффективности лечения подключаются ректальные формы глюкокортикостероидов (ГКС): суппозитории с преднизолоном 10 мг 1-2 р\сутки) и пролонгируется до 6 -8 недель. При отсутствии эффекта к лечению добавляются пероральные формы месалазина 3-4 г\сутки.

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия – местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2г 3 раза в неделю в виде монотерапии не менее 2-х лет.

При отсутствии эффекта показано назначение системных ГКС (преднизолон 0,5 - 0,75 мг\кг) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2,0 – 2,5 мг\кг или 6 – меркаптопурином (6 –МП) 1,5 мг\кг. Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг 1-2 р\сутки) может быть продолжена.

Контрольный осмотр у проктолога – через 2 месяца.

При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2,0 – 2,5 мг\кг или 6 –МП 1,5 мг\кг не менее 2-х лет.

- Тяжёлая атака.

Лечение заключается в назначении системных ГКС в дозе 1,0 – 2,0 мг\кг преднизолона в комбинации с местной терапией месалазином или преднизолоном (суппозитории 10 мг 2 р\день, ректальная пена). При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится местными препаратами месалазина (суппозитории, ректальная пена) 1г 3 р\ в неделю в виде монотерапии или в комбинации с пероральным месалазином 2, 0 - 2,4 г\сутки не менее 2-х лет.

При отсутствии терапевтического эффекта в течение 2-х недель к лечению добавляется АЗА 2 мг\кг или 6-МП 1,5 мг\кг. При достижении ремиссии противорецидивная терапия проводится АЗА 2 мг\кг или 6- МП 1,5 мг\кг до 2-х лет.

При рецидиве, требующем повторного назначения ГКС также к лечению добавляются АЗА и 6-МП в данных дозах и противорецидивное лечение проводится данными препаратами.

1. Левосторонний и тотальный колит.

- Лёгкая атака.

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г\сутки (или сульфасалазин 4 г\сутки). В комбинации с месалазином в клизмах (ректальная суспензия) 4 г\сутки. Терапевтический эффект оценивается через 2 недели. 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 – 250 мг 1 р\сутки). При отсутствии эффекта назначаются системные ГКС.

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 2,0 - 2,4 г\сутки (допустимо назначение сульфасалазина 3 г вместо месалазина). Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2г 2 р\в неделю (терапия «выходного дня») увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии.

- Среднетяжёлая атака.

При первой атаке или рецидиве назначается месалазин в таблетках 4-5 г\сутки в комбинации с месалазином в клизмах 4 г\сутки. Оценка эффекта происходит через 2 недели. При ответе терапия пролонгируется до 6-8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 2,0 -2,4 г\сутки внутрь (или сульфосалазином 3 г\сутки) + месалазин в клизмах (суспензия ректальная) по 4г 2 р\неделю.

При отсутствии эффекта от 5 -АСК, показано назначение системных стероидов (преднизолон 1 мг\кг) в сочетании с АЗА 2,0 - 2,5 мг\кг или 6 -МП 1,5

мг\кг. При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2,0 - 2,5 мг\кг\сут, или 6-МП 1,5 мг\кг в течение 2-х лет. При отсутствии эффекта от системных стероидов показано проведение биологической терапии (инфликсимаб 5 мг\ кг на 0, 2, 6 неделях) в сочетании с АЗА 2,0 - 2,5 мг\ кг или 6-МП 1,5 мг\кг (или без них) не менее 2-х лет. При потере ответа на терапию препаратами анти -ФНО рекомендуется оптимизация терапии в виде увеличения дозировки препарата (10 мг\кг инфликсимаба каждые 8 недель, 80 мг адалимумаба каждые 2 недели, или сокращение интервалов между введениями: инфликсимаб до 4-6 недель, адалимумаб - каждую неделю). Вместо инфликсимаба можно использовать адалимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб или устекинумаб в качестве 1-й линии терапии в установленной дозировке, а также при неэффективности инфликсимаба можно сменить его на данные препараты (кроме адалимумаба, голимумаба) для достижения ремиссии. Поддерживающая терапия проводится при помощи инфликсимаба каждые 8 недель (или др. используемого препарата в терапевтических дозировках) в сочетании с АЗА (или 6-МП), или без них не менее 2 лет. При невозможности пролонгированного использования препарата биологической терапии, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами. В случае непереносимости тиопуринов, лечение проводится биологическим препаратом в виде монотерапии длительное время (до нескольких лет).

- Тяжёлая атака.

При тяжёлом обострении заболевания, сопровождающемся диареей более 5р\ сутки, тахикардией свыше 90 уд\ мин, повышением температуры свыше 37,8 С, анемией (Нв менее 105 г\л), больной ЯК должен быть госпитализирован в стационар с наблюдением специалистом – гастроэнтерологом и проктологом. Эндоскопическое исследование толстой кишки при поступлении выполняется без подготовки.

Лечение: в\в введение ГКС - преднизолон 2 мг\кг\ сут в течение 7 дней,

- местная терапия клизмами с месалазином 4 г\ сутки или гидрокортизоном 125 - 250 мг\ сутки в виде клизм или ректального капельного вливания.

- инфузионная терапия: коррекция белково - электролитных нарушений, дезинтоксикация.

- коррекция анемии (гемотрансфузии при анемии Нв ниже 80 г\л , далее - терапия парентерально препаратами железа.

- подключение дополнительного энтерального питания у истощённых пациентов.

- при наличии лихорадки, подозрении на кишечную инфекцию - назначение АБ терапии: 1-я линия - метронидазол 1,5 г\ сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в\в 10-14 дней. Вторая линия - цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон и др).

Продолжение внутривенной гормональной терапии более 7 дней при отсутствии эффекта нецелесообразно. При клиническом ответе через 7 дней показан перевод на приём ГКС внутрь: преднизолон 1 мг\кг\сут или метилпреднизолон 0,8 мг\кг с последующим снижением преднизолона по 5-10 мг в неделю (метилпреднизолона 4-8 мг в неделю) до полной отмены. Суммарная

продолжительность курса ГКС не должна превышать 12 недель. При снижении стероидов до 35 -40 мг\сутки следует подключить месалазин в дозе 3г\сутки.

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи 2,0 - 2,5 г месалазина в течение 2-х лет. Допустимо назначение сульфасалазина 3,0г\сутки.

При отсутствии эффекта от стероидной терапии через 7 дней показана терапия 2-й линии:

- биологическая терапия инфликсимабом 5 мг\кг (введение в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) или другими биологическими препаратами (адалимумаб, ведолизумаб, голимумаб, тофацитиниб, устекинумаб) в терапевтических дозировках.

- введение циклоспорина А в\в или внутрь 2-4 мг\кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек и определением концентрации препарата в крови.

При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится инфузиями каждые 8 недель в течение не менее чем 2 лет в комбинации с АЗА 2 мг\кг (или 6-МП 1,5 мг\кг), или без них. При эффекте от в\в терапии циклоспорином А через 7 дней необходимо перейти на приём АЗА 2 мг\кг в комбинации с пероральным циклоспорином 2,0мг\кг(на фоне терапевтической дозы стероидов) с постепенной отменой стероидов в течение 12 недель. Поддерживающая терапия проводится пероральным циклоспорином в течение 3-х месяцев до достижения терапевтической концентрации АЗА. Дальнейшая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг\кг не менее 2-х лет.

При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба (или другого биологического препарата) или 7-дневную терапию циклоспорином А необходимо рассмотреть варианты хирургического лечения.

Внимание! При подозрении на наличие у пациента воспалительного заболевания кишечника (язвенного колита), а также при установленном ранее диагнозе ЯК в стадии обострения в настоящее время, пациента необходимо направить в АОКП на приём к проктологу и гастроэнтерологу.

При наличии у пациента в анамнезе ВЗК (ЯК), который не был на приёме у гастроэнтеролога и проктолога в течение года, пациента также необходимо направить в АОКП на контрольный осмотр к проктологу и гастрэнтерологу.

Консервативное лечение болезни Крона:

1.Илеоцекальная локализация

- Лёгкая атака.

Терапия первой линии заключается в назначении будесонида (буденофалька) (9 мг\сут в течение 10 недель, затем - снижение по 3 мг в неделю до полной отмены). Одновременно назначается АЗА 2,0 - 2,5 мг\кг\сутки. Терапевтический эффект оценивается через 2-4 недели. Поддерживающая терапия проводится АЗА 2,0-2,5 мг\сутки не менее 2-4 лет.

- Среднетяжёлая атака.

Показана терапия ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяется будесонид 9 м\сут или пероральные ГКС (преднизолон 1

мг\ кг или метилпреднизолон 0,8 мг\кг при наличии системных проявлений болезни Крона (БК)). Будесонид (буденофальк) эффективен только при илеоцекальной локализации БК. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА 2,0 - 2,5 мг\кг, 6-МП 1,5 мг\кг, а при непереносимости тиопуринов-метотрексат 25 мг\нед п\к или в\м. Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 2-4 недель, после чего проводится снижение дозы ГКС: преднизолон по 5-10 мг\ неделю, будесонид - приём 9 мг\ сут в течение 10 недель, затем - снижение по 3 мг\ неделю до отмены на фоне применения иммуносупрессоров. Суммарная продолжительность лечения ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 -х лет.

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены (или снижения дозы стероидов) - гормонозависимая форма, или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 мес после отмены ГКС) показана биологическая терапия или хирургическое лечение.

1. Болезнь Крона, толстокишечная локализация.

- лёгкая и среднетяжёлая атака

Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: применяется преднизолон 1 мг\ кг или метилпреднизолон 0,8 мг\ кг. Одновременно назначаются иммуносупрессоры: АЗА (2,0 -2,5 мг\ кг), 6 -МП (1,5 мг\ кг), а при непереносимости тиопуринов - метотрексат (25 мг\ недп\к или в\м). Эффект от терапии оценивается через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены (преднизолон 5 мг в неделю). Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4-х лет. При отсутствии эффекта от данной терапии проводится биологическая терапия или хирургическое лечение. Поддерживающая терапия после достижения ремиссии на фоне биологической терапии проводится в комбинации с иммуносупрессорами и антибактериальными препаратами (при наличии воспалительного инфильтрата и системного воспаления).

1. Болезнь Крона, тонкокишечная локализация.

• Лёгкая атака.

Показано назначение месалазина 4 г\сутки в течение не менее 2-х лет, лучше применять препараты с оболочкой из этилцеллюлозы (пентаса, кансалазин), т.к. только у этих препаратов идёт высвобождение действующего в-ва в тонкой кишке. Поддерживающая терапия проводится в той же дозировке.

• Среднетяжёлая атака.

Требует применения системной гормональной терапии в сочетании с иммуносупрессорами: назначается преднизолон 1 мг\кг или метилпреднизолон 0,8 мг\кг в комбинации с АЗА (2,0 - 2,5 мг\кг), 6 - МП (1,5 мг\кг), при непереносимости тиопуринов -метотрексат (25 мг\нед п\к или в\м). При наличии инфильтрата в брюшной полости, применяются антибиотики: метронидазол в\в + фторхинолоны (преимущественно) парентерально 10 -14 дней. При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течении

не менее 4-х лет. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологической терапии.

2. Болезнь Крона, любая локализация, тяжёлая атака.

Противовоспалительная терапия системными ГКС:

- в\в введение ГКС: преднизолон 2 мг\кг\сут (по 25 мг 4 р\сут в течение 7-10 дней с последующим переходом на пероральный приём (преднизолон 1 мг\кг\сут). В первые 5-7 дней целесообразно комбинировать пероральные ГКС с в\в введением преднизолона по 50 мг\сутки.

- назначение иммуносупрессоров: АЗА (2,0 – 2,5 мг\кг, 6 –МП(1,5 мг\кг), а при непереносимости тиопуринов - метотрексат (25 мг\сут п\к или в\м);

- антибактериальная терапия: 1-я линия - метронидазол 1,5 г\сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в\в 10-14 дней. 2-я линия - цефалоспорины в\в 7-10 дней;

- инфузионная терапия: коррекция белково - электролитных нарушений, дезинтоксикация;

- энтеральное питание у истощенных пациентов.

При достижении клинической ремиссии дальнейшее лечение проводится так же, как и при среднетяжёлой атаке не менее 4-х лет. При отсутствии эффекта от 7-10 дневной терапии показано проведение биологической терапии или хирургическое лечение.

Внимание! При подозрении на наличие у пациента воспалительного заболевания кишечника (Болезни Крона), а также при установленном ранее диагнозе БК в стадии обострения в настоящее время, пациента необходимо направить в АОКП на приём к проктологу и гастроэнтерологу.

При наличии у пациента в анамнезе ВЗК (БК), который не был на приёме у гастроэнтеролога и проктолога в течение года, пациента также необходимо направить в АОКП на контрольный осмотр к проктологу и гастрэнтерологу.

Литература:

- 1.«Гастроэнтерология» национальное руководство, краткое издание, ГЭОТАР - Медиа, Москва, 2011г.
- 2.«Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах» И.Л.Халиф; Е.А. Белорусова, Москва, 2014г.
- 3.«Справочник по гастроэнтерологии» В.Т. Ивашкин, С.И. Раппопорт, Москва, 2011г.
- 4.«Клинические рекомендации МЗ России» от 2020г.