

Daniel J. Stein • Reza Shaker
Editors

Inflammatory Bowel Disease

A Point of Care Clinical Guide

 Springer

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Клиническое руководство

Редакторы

Дэниэл Дж. Штайн, Реза Шейкер

Перевод с английского

под редакцией профессора И.Л. Халифа



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	9
Предисловие к изданию на английском языке	11
Как пользоваться этой книгой.	13
Участники издания.	15
Список сокращений и условных обозначений	19
Глава 1. Почему это случилось со мной? Эпидемиология, генетика и патофизиология воспалительных заболеваний кишечника	20
Ашвин Анатакришнан	
Глава 2. Сделал ли я что-то, что вызвало воспалительное заболевание кишечника? Влияние питания и окружающей среды на воспалительные заболевания кишечника	26
Викрам Канагала и Дэниэл Дж. Штайн	
Глава 3. Что же такое болезнь Крона и язвенный колит? Патофизиология болезни Крона и язвенного колита	34
Вивександип Тогулува Чандрасекар и Нанда Вену	
Глава 4. Вы уверены, что у меня болезнь Крона? Установление точного диагноза, исключение похожих на воспалительные заболевания кишечника заболеваний и диагностические ошибки	43
Сунанда Кейн	
Глава 5. У меня болезнь Крона или язвенный колит? Определение факторов, отличающих болезнь Крона от язвенного колита и недифференцируемого колита	47
Джоел Пеков	
Глава 6. Что, если я не буду лечить болезнь Крона? Естественное течение болезни Крона.	52
Таусиф Али	

Глава 7. Что, если я не буду лечить язвенный колит? Естественное течение язвенного колита при отсутствии терапии	58
Викрам Канагала и Дэниэл Дж. Штайн	
Глава 8. Какие факторы повышают риск осложнений болезни Крона? Выявление пациентов с тяжелой болезнью Крона	69
Лилиана Оливейра	
Глава 9. Какова наилучшая терапия болезни Крона? Современная терапия впервые выявленной болезни Крона	75
Дейан Мичич, Атсуши Сакураба и Рассел Д. Коем	
Глава 10. Какова наилучшая терапия легкого и среднетяжелого язвенного колита? Современная терапия легкого и среднетяжелого язвенного колита.	88
Алексис П. Кэллоуей и Дэвид А. Шварц	
Глава 11. Какова наилучшая терапия среднетяжелого и тяжелого язвенного колита? Современная терапия среднетяжелого и тяжелого язвенного колита	95
Аял Хирш и Дэвид Т. Рубин	
Глава 12. Мне уже лучше. Можно ли прекратить лечение? Почему поддерживающая терапия важна для предотвращения обострений болезни Крона	106
Дэниэл Дж. Штайн	
Глава 13. Мне не помогают лекарства. Чем мне теперь лечить болезнь Крона? Варианты лечения резистентной болезни Крона	114
Джонатан К. Чапмэн	
Глава 14. Что из вспомогательного и альтернативного лечения я могу попробовать? Пищевые добавки, пробиотики, пребиотики и альтернативная терапия воспалительных заболеваний кишечника	123
Сандра М. Квезада и Раймонд К. Кросс	
Глава 15. Почему мне просто не остаться на преднизолоне? Долгосрочные побочные нежелательные эффекты стероидов	134
Адам Широ и Дэниэл Дж. Штайн	

- Глава 16. Почему мне нельзя и дальше принимать наркотические обезболивающие? Долгосрочные отрицательные эффекты наркотических обезболивающих** 144
Аян Рейдж и Дэниэл Дж. Штайн
- Глава 17. Слышал, что от этих лекарств появляется рак. Это правда? Риски злокачественных новообразований на фоне терапии воспалительных заболеваний кишечника** 151
Райан Р. Гаффни и Эндрю Тинсли
- Глава 18. Мне действительно нужны все эти вакцины? Вакцинация больных воспалительными заболеваниями кишечника** 158
И.Т. Нэнси Фу и Джил И. Мелмед
- Глава 19. Мне действительно нужно так часто сдавать кровь? Надлежащий контроль терапии и заболевания с помощью лабораторных анализов** 164
Лаура Е. Раффалс
- Глава 20. Мне действительно нужна еще одна колоноскопия или еще одна компьютерная томография? Правильное наблюдение за впервые выявленным или длительным воспалительным заболеванием кишечника** 168
Карен А. Чачу и Гэри Р. Лихтенштайн
- Глава 21. Как мне избежать чрезмерного облучения? Какая лучевая диагностика подходит мне больше всего? Выбор наилучшего метода визуализации: нужному пациенту в нужный момент** 178
Уильям Дж. Тремейн
- Глава 22. Повлияет ли болезнь на зачатие ребенка нашей парой? Зачатие ребенка и женское здоровье при воспалительных заболеваниях кишечника** 182
Доун Б. Больте
- Глава 23. Что мне делать с лекарствами, если я забеременею? Безопасность препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника во время беременности** 187
Шахти Даран Кумар и Эс А. Мутлу

Глава 24. Безопасно ли кормить грудью, когда я принимаю лекарства от воспалительного заболевания кишечника? Безопасность препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника во время лактации	209
Кимберли А. Харрис и Сара Хорст	
Глава 25. У меня не заживают свищи. Что можно с этим сделать? Хирургическое лечение периаанальной болезни Крона	215
Тимоти Ридолфи и Мэри Ф. Оттерсон	
Глава 26. Зачем мне операция при болезни Крона? Хирургическое лечение болезни Крона	221
Мэри Ф. Оттерсон	
Глава 27. Как живут после колэктомии из-за язвенного колита? Илеоанальный резервуарный анастомоз и резервуарит	227
Джейсон М. Свогер и Шринивас Бишу	
Глава 28. Как жить со стомой? Вопросы, связанные с колостомой и илеостомой у больных воспалительными заболеваниями кишечника	236
Кирк Людвиг	
Глава 29. Почему я не могу дальше принимать нестероидные противовоспалительные средства? Как избежать лекарств, способных вызвать обострение.	242
Амар Наик	
Глава 30. Играет ли стресс какую-то роль при моем заболевании? Роль стресса и психиатрических состояний при воспалительных заболеваниях кишечника.	246
Ева Сигети	

Глава 1

Почему это случилось со мной? Эпидемиология, генетика и патофизиология воспалительных заболеваний кишечника

Ашвин Анатакришнан¹

1.1. Предлагаемый ответ пациенту

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), объединяемые термином «воспалительные заболевания кишечника*» (ВЗК), — болезни, поражающие преимущественно толстую и тонкую кишку. Они характеризуются воспалением кишечника, которое в один период времени становится активным, а в другой — стихает (наступает ремиссия). Точная причина, по которой у людей развиваются эти состояния, неизвестна, однако рассматриваются несколько возможных причин. В кишечнике ребенка во время его развития в первые 2–4 года жизни формируется особое сочетание бактерий. Соотношение их различно у разных людей, но выделяют несколько общих типов. Кроме того, выстилка кишечника содержит иммунные клетки, которые не

¹ А. Анатакришнан (A. Ananthkrishnan), M.D., M.P.H. (✉)
Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital,
Harvard Medical School, 165 Cambridge Street, 9th Floor,
Boston, MA 02114, USA
e-mail: aananthkrishnan@mgh.harvard.edu

* В англоязычной литературе термин Inflammatory bowel disease используется как во множественном, так и в единственном числе. В отечественной литературе традиционно воспалительные заболевания кишечника упоминаются только во множественном числе. Этот традиционный вариант преимущественно и использован при переводе книги. Здесь и далее — примеч. пер.

должны реагировать на нормальные «хорошие» бактерии, но должны атаковать потенциально инвазивные организмы, такие как вызывающие пищевое отравление или «плохие» бактерии. По не совсем ясным причинам у части людей иммунные клетки теряют способность распознавать нормальное сочетание бактерий, свойственное данному человеку, и начинают вырабатывать химические вещества — цитокины, приводящие к воспалению и последующему повреждению выстилки кишечника (слизистой оболочки). Мы предполагаем, что и генетика однозначно вносит свой вклад в этот процесс; наследственность, отягощенная по ВЗК, является одним из самых сильных факторов риска развития заболевания у конкретного человека. Однако свою роль играет и бактериальный состав кишечника; например, исследования демонстрируют, что сочетание бактерий у больных ЯК или БК отличается от таковых у здоровых людей. Наконец, важное влияние оказывает и внешняя среда, воздействуя как на сочетание бактерий, так и на иммунный ответ. К неблагоприятным факторам относятся курение, диета, использование антибиотиков, стресс или депрессия. В США приблизительно 1–1,5 млн человек страдают ВЗК, так что любой житель знает хотя бы одного такого больного.

1.2. Краткий обзор литературы

1.2.1. Эпидемиология

Воспалительные заболевания кишечника, включающие БК и ЯК, наиболее часто обнаруживают в Северной Америке и Европе, но распространены они и по всему миру. В США живут около 1–1,5 млн, а в Европе — 2,2 млн человек с ВЗК. Заболеваемость ЯК в Европе и Северной Америке колеблется от 0,6 до 24,3 человека, снижаясь в Азии. Сопоставимая заболеваемость описана и для БК: от 0,3 до 20,2 на 100 000 человек в Северной Америке. Приблизительная распространенность этих заболеваний в Европе достигает 505 на 100 000 человек для ЯК и 322 на 100 000 человек для БК. Заболеваемость и распространенность этих заболеваний в Азии, по-видимому, ниже, однако также увеличивается. Наиболее часто заболевания

диагностируются между 20-ю и 30-ю годами, а второй пик заболеваемости, по некоторым данным, отмечается между 60-ю и 70-ю годами. Заболеваемость, вероятно, одинакова у мужчин и женщин. Кроме того, имеются некоторые этнические различия: так, эти заболевания чаще встречаются у потомков евреев, но не распространены в других популяциях, таких как коренное население Канады.

1.2.2. Генетика

Генетика организма-хозяина вносит важный вклад в патогенез этих состояний [1, 2]. Приблизительно у 10–20% пациентов родственники первой линии уже имеют семейный анамнез ВЗК, а наличие родственника первой линии с ВЗК повышает риск заболевания в 2–10 раз. Частота конкордантности также выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов. Первым открытым однонуклеотидным полиморфизмом (SNP), ассоциированным с БК, стал расположенный на хромосоме 6 ген *NOD2*, описанный в основополагающей работе 2001 г. С этого времени наше понимание генетики организма-хозяина быстро возросло. Недавно проведенное международное полногеномное исследование генетических ассоциаций (GWAS), опубликованное консорциумом Immunochip, выявило около 163 различных отдельных SNP, связанных с данными заболеваниями, причем значительная их часть (110 локусов), характерна для обеих патологий [1]. Большинство из выявленных вариаций встречаются с частотой от 1% и выше, но имеют незначительную величину эффекта. Расширяющееся понимание локусов риска позволяет предположить несколько важных патогенетических путей. К ним относятся врожденный иммунный ответ, аутофагия, механизмы распознавания микроорганизмов, эндоплазматический ретикулоцитарный стресс, функция эпителиального барьера, бактериальные механизмы защиты и адаптивный иммунный ответ. Многие из генов, по всей видимости, вовлечены в распознавание кишечной микробиоты путем «узнавания» патоген-ассоциированных молекулярных маркеров (паттернов), таких как мурамилдипептид, компонента клеточной стенки бактерий. В ответ на их распознавание различными клетками, в том числе дендритными клетками, происходит активация воспалительных сигналов, опосредованная ядерным

фактором кВ, а также и другими патогенетическими путями, не связанными с ядерным фактором кВ. Сигнальные пути и локусы риска оказывают существенное взаимное влияние. Хотя большинство вариаций способствуют увеличению риска некоторых вариаций рецепторов, вовлеченных в адаптивный иммунный ответ, рецептор к интерлейкину-23, а также некоторые редкие вариации в другом гене — CARD9, во-видимому, предотвращают развитие БК. Кроме того, имеется значительный «перехлест» локусов риска между БК и ЯК, другими аутоиммунными заболеваниями, например псориазом и целиакией, инфекционными заболеваниями, такими как туберкулез и лепра, а также иммунодефицитными состояниями.

1.2.3. Микробиом

Кишечный микробиом играет важную роль в развитии как БК, так и ЯК. У пациентов с ВЗК обнаруживается меньшее разнообразие кишечной флоры. Кроме этого, у них, по-видимому, утрачиваются некоторые анаэробные бактерии, такие как *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, но увеличивается содержание *Proteobacteriaceae*, *Actinobacteria* и видов, относящихся к *Enterobacteriaceae*. Однако некоторые виды бактерий, вероятно, оказывают влияние, защищающее от воспаления. К примеру, *Faecalibacterium prausnitzii* реже встречаются у пациентов с ВЗК, а риск рецидива БК после илеоцекальной резекции повышается, если у пациента снижено содержание *F. prausnitzii* перед операцией.

1.2.4. Окружающая среда

Различные факторы внешней среды играют важную роль в развитии данных заболеваний [3, 4]. Наиболее рано и полно было описано влияние курения. Курение сигарет удваивает риск БК у активного курильщика, а у бывшего курильщика риск несколько снижается, но остается повышенным в течение 10 лет или более после отказа от курения. В противоположность этому активное курение обладает протективным эффектом в отношении ЯК: у курильщика риск заболевания оказывается даже ниже, чем у никогда не курившего человека. В то же время курение в прошлом ассоциировано с существенным, поч-

ти двукратным увеличением риска ЯК. Механизм столь различных эффектов неясен. На уже развившиеся заболевания курение влияет сходным образом, при этом активное курение связано с более агрессивным течением БК, включая большую потребность в усилении терапии, большую частоту операций и госпитализаций, а также частоту послеоперационных рецидивов. Ранняя аппендэктомия в возрасте до 20 лет ассоциирована с пониженным риском ЯК.

В последнее десятилетие выявлены некоторые дополнительные факторы риска. Применение антибиотиков, особенно в раннем возрасте, по-видимому, способствует увеличению риска ВЗК, даже если препараты назначались во взрослом возрасте. ВЗК чаще встречается в высоких широтах и северных регионах государств, позволяя предположить, что пониженное воздействие ультрафиолета и низкий уровень витамина D могут влиять на риск заболевания. Эта закономерность была продемонстрирована в крупных когортных исследованиях, в ходе которых низкий уровень витамина D еще до установления диагноза оказался связан с повышенным риском, в частности, БК. Исследования также позволили связать низкий уровень витамина D у пациентов с ВЗК с повышенной активностью заболевания и потребности в хирургическом лечении и госпитализациях; нормализация уровня витамина D может уменьшить риск и предотвратить обострения. Стресс, депрессия и сон также оказывают важное влияние на иммунную систему. Исследования указывают на возможную связь между депрессией, стрессом, адаптацией к стрессу и нарушениями сна с повышенным риском обострения заболевания. Симптомы стресса еще до установления диагноза также, по-видимому, увеличивают индивидуальный риск. Повреждающие эпителиальный барьер препараты, такие как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), могут также повысить риск этих заболеваний. Наконец, значительного внимания заслуживает объяснимая с точки зрения биологии роль питания в развитии и БК, и ЯК. Употребление продуктов, богатых волокнами, особенно из фруктов и овощей, способствует уменьшению риска развития БК как в детском, так и во взрослом возрасте. Высокобелковый рацион или диета с повышенным содержанием высоконасыщенных жиров в различной степени способствуют ЯК, в то

время как диета с высоким содержанием n-3 полиненасыщенных жирных кислот, по-видимому, уменьшают риск ЯК. Влияние рациона на развившееся заболевание и его роль в качестве триггера обострений остаются неясной.

Список литературы

1. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2012. Vol. 491. P. 119–124.
2. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2011. Vol. 474. P. 307–317.
3. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 1785–1794.
4. Ananthakrishnan A.N. Environmental triggers for inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2013. Vol. 15, N 1. P. 302.