

---

# **Экстраинтестинальные проявления воспалительных заболеваний кишечника**

**Добрица Валерий Павлович  
Селиверстов Павел Васильевич  
Радченко Валерий Григорьевич**

**СЗГМУ им. И.И. Мечникова, клиника МЧС  
Санкт-Петербург, 9 апреля 2015 год**

---



# Распространенность

---

- ВЗК – патология индустриально развитых стран и, главным образом, городского населения
- Частота болезни Крона наиболее высока у лиц 20-29 лет, ЯК – в возрасте 20-40 лет
- Частота ЯК составляет от 30 до 240 случаев, БК- 10-150 случаев на 100 000 населения
- Распространенность ВЗК по России в целом неизвестна.



# Этиология и патогенез ВЗК

---

- Этиология ВЗК до настоящего времени остается неизвестной
- В патогенезе ВЗК обсуждаются генетическая предрасположенность, нарушения иммунорегуляции и аутоиммунный компонент



# Генетическая предрасположенность к ВЗК

---

## Язвенный колит

- у 6% пациентов родственников 1°
- Риск наследования **ЯК**  
↑ в 7-12 раз

## Болезнь Крона

- у 8-12% пациентов родственников 1°
- Риск наследования **БК**  
↑ в 15-35 раз

Extraintestinal organ systems involved with *IBD* 36% имеют 1 проявл

- Hepatobiliary • Musculoskeletal • Dermatologic **Most common**
- Ocular • Genitourinary • Vascular and hematologic
- Cardiac • Pulmonary • Endocrine and metabolic



# Pathogenesis

- Genetic susceptibility
- Antigenic display of autoantigen
- Aberrant self-recognition
- Immunopathogenetic  
autoantibodies
- Immune complexes
- Cytokine imbalances
- Bacterial antigens and/or toxins

# Определение

---

**Язвенный колит**- хроническое заболевание, характеризующееся **диффузным** неспецифическим воспалением **слизистой** оболочки **толстой** кишки




# Основные кишечные симптомы ЯК

---

- Кишечные кровотечения
- Диарея (включая ночные часы)
- Тенезмы, императивные позывы
- Боли в животе
- Анальные трещины



# Основные внекишечные симптомы ЯК

- 70-90% молодых мужчин имеют первичный склерозирующий холангит
  - Лихорадка, Анемия, Артропатии, Снижение массы тела, Глазные симптомы (увеит, ирит-эффективен инфликсимаб), Узловатая эритема, Гангренозная пиодермия, Остеопороз, остеопения
  - active colitis - joint, skin, ocular (4-12%), and oral manifestations
  - small bowel dysfunction (cholelithiasis, nephrolithiasis, and obstructive uropathy),
  - nonspecific disorders (osteoporosis, hepato biliary disease and amyloidosis)
- 
- 



# Классификация ЯК по протяженности воспалительного процесса

---

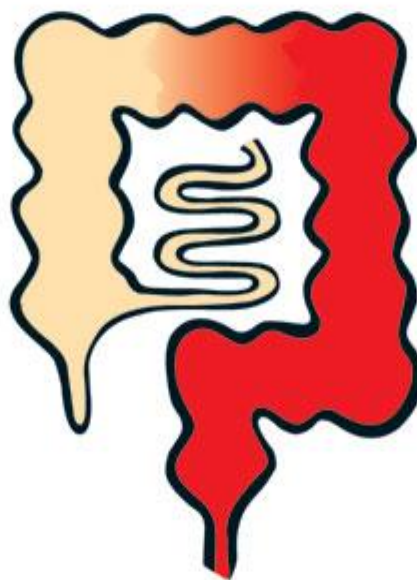
- **Дистальный колит** –проктит и проктосигмоидит
- **Левосторонний колит** – диффузное поражение толстой кишки от прямой до середины поперечно-ободочной кишки
- **Тотальный колит** (иногда с вовлечением участка подвздошной кишки)



# Частота и распространенность воспаления при язвенном колите



18%



28%



54%



# Классификация ЯК по характеру течения

---

- **Острое течение** – первая атака болезни длительностью до 6 месяцев
- **Рецидивирующее течение** – частота обострений и длительность ремиссий варьируют в широких пределах
- **Непрерывное течение** - характеризуется упорным, вялотекущим течением и отсутствием эндоскопической ремиссии в течение 6-8 месяцев при условии адекватной терапии



# Критерии оценки тяжести ЯК

---

Степень тяжести ЯК (**легкая, среднетяжелая, тяжелая**) оценивается по уровню выраженности таких симптомов как: частота стула, примесь крови в стуле, температура, тахикардия, снижение массы тела, показателям гемоглобина , лейкоцитов и СОЭ, наличию симптомов нарушенного всасывания



# Дифференциальный диагноз ЯК

---

- острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз и др.)
- паразитарные колиты
- болезнь Крона толстой кишки
- ишемический колит
- псевдомембранозный колит
- рак толстой кишки
- дивертикулит
- геморрой



# Осложнения ЯК

---

- Токсическая дилатация толстой кишки
- Перфорация толстой кишки
- Кишечное кровотечение
- Сепсис
- Тромбозы и тромбоэмболии
- Рак толстой кишки



# Определение

---

**Болезнь Крона** – хроническое заболевание, характеризующееся неспецифическим гранулематозным **трансмуральным** воспалением с **сегментарным** поражением **любого** отдела желудочно-кишечного тракта



# Основные кишечные симптомы при БК

---

- Боли в животе
- Диарея
- Кишечные кровотечения
- Аноректальные поражения
- Пальпируемый абдоминальный инфильтрат





# Основные внекишечные симптомы БК

- Снижение массы тела, Лихорадка, Анемия, Артропатии (артралгии, артриты) 4-23% Остеопороз, Остеопения
- Поражение печени от 5-95%, реалистично до 15%  
Магнитно-резонанс холангиографией :Первичный склерозирующий холангит(урсодиол20мг/кг), pericholangitis, steatosis, chronic hepatitis, cirrhosis, and gallstone
- Поражение глаз (увеит, иридоциклит, эписклерит)
- Узловатая эритема Erythema nodosum СИСТЕМН.  
стероиды+ azathioprine and/or infliximab
- Афтозный стоматит
- Гангренозная пиодермия, pyoderma gangrenosum topical and systemic steroids, with the cyclosporin or tacrolimus



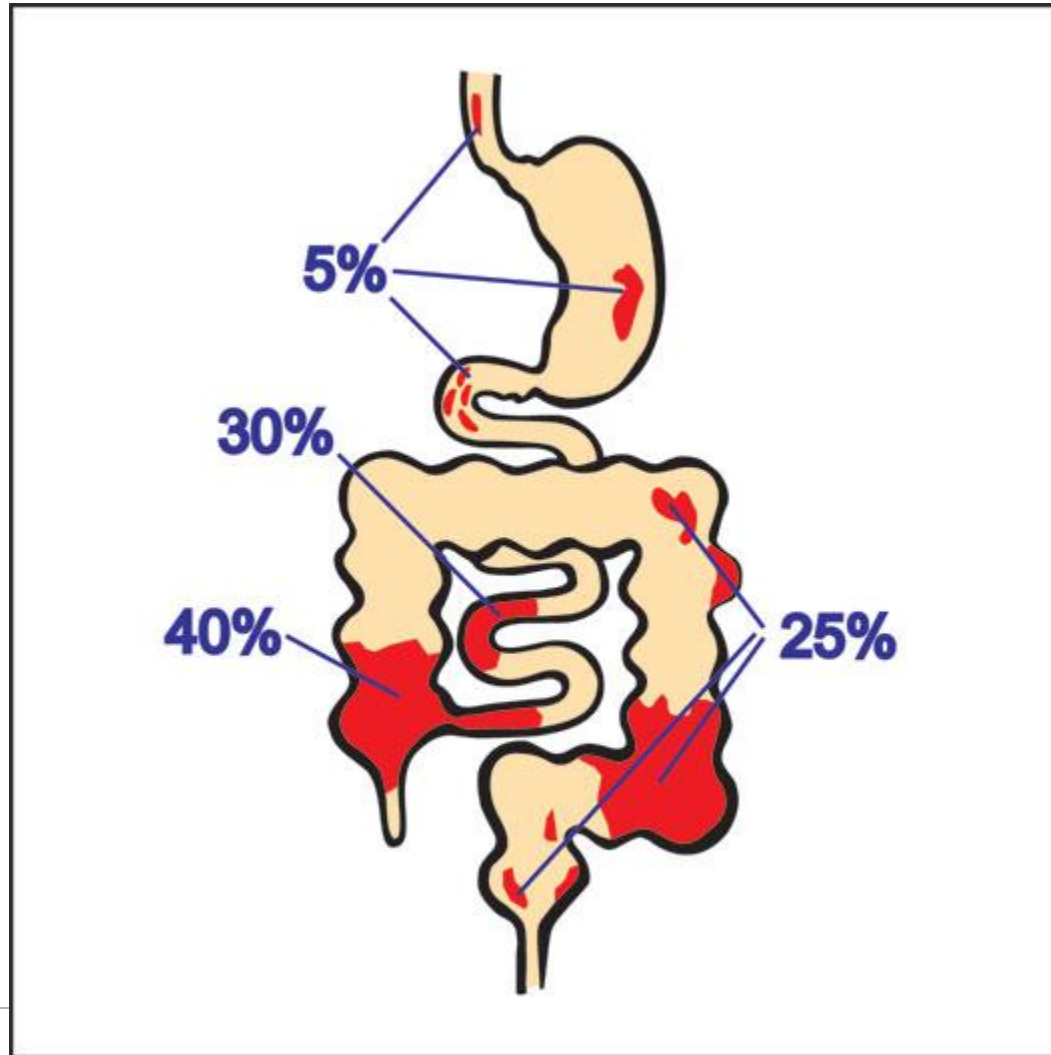
# Локализация воспалительного процесса при БК

---

- Терминальный илеит
  - Илеоколит
  - Колит (поражение толстой кишки без аноректальной области)
  - Аноректальная область
  - Поражение тонкой кишки (кроме терминального илеита)
  - Поражение верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка, ротовой полости, губ, языка)
  - Смешанное поражение
- 



# Частота и распространенность воспаления при БК



# Формы БК


---

- ▣ **Острая** (с фульминантным или постепенным началом)
  - ▣ **Рецидивирующая** (редкие рецидивы - не более 1 раза в год, частые - 2 и более раз в год)
  - ▣ **Непрерывная** (течение заболевания с постоянным персистированием симптомов без периодов ремиссии)
- 



# Критерии оценки тяжести (активности) БК

---

- Индекс Беста (ИАБК менее 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов-БК низкой активности (легкая), 301-450 –БК умеренной активности (средней тяжести), более 450 баллов – БК высокой активности (тяжелая)
  - Степень тяжести оценивается по уровню выраженности болей в животе, частоте стула, наличию лихорадки, анемии, лейкоцитоза, гипопропротеинемии, тахикардии, снижения массы тела, внекишечных проявлений и кишечных осложнений, по показателям СРБ, СОЭ (рекомендации Российской группы по изучению ВЗК)
- 
- 

# Дифференциальный диагноз БК

---

- острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз и др.)
- паразитарные колиты
- язвенный колит
- туберкулез кишечника
- ишемический колит
- псевдомембранозный колит
- рак толстой кишки
- дивертикулит
- геморрой



# Осложнения болезни Крона

---

- Развитие воспалительных стенозов и фиброзных стриктур кишечника
- Кишечная непроходимость
- Кишечные перфорации
- Формирование межкишечных и межорганых воспалительных инфильтратов и абсцессов
- Наружные (кишечно-кожные) и внутренние свищи (межкишечные, ректо-вагинальные,кишечно-пузырные)
- Перианальные осложнения (парапроктит, свищи, глубокие анальные трещины)
- Кишечное кровотечение
- Рак толстой кишки



## Peripheral arthropathy: type 1 and type 2 (Oxford University)

Feature	Type 1 (Pauciarticular)	Type 2 (Polyarticular)
Prevalence in UC	35%	24%
Prevalence in CD	29%	20%
No. Joints affected	<5	≥5
Joints affected	Mainly large joints	Mainly small joints
Duration of attacks	<10 <i>wks Months</i> (median 5)	<i>years</i> (median 3 years)
Association with bowel disease activity	Parallels	Independent
Relation to other extraintestinal	Erythema nodosum	
HLA-B27	Only uveitis	manifestations and uveitis
	B27, B35, DR 103	B4

Показаны интенсивная физиотерпия совместно с препаратами сульфасалазином и метотрексатом, иммунотерапией инфликсимабом эффективно особенно при анкилозирующем спондилите



# Обязательные методы диагностики ВЗК

---

- Бактериологические и серологические исследования (для исключения кишечных инфекций, глистных инвазий, паразитов)
- Магнитно-резонансную холангиографию
- Рентгенологическое исследование (толстой кишки, тонкой кишки и желудка)
- Эндоскопическое исследование (ректороманоскопия, сигмоскопия, колоноскопия, ФГДС) с биопсией
- Гистологическое исследование биоптатов

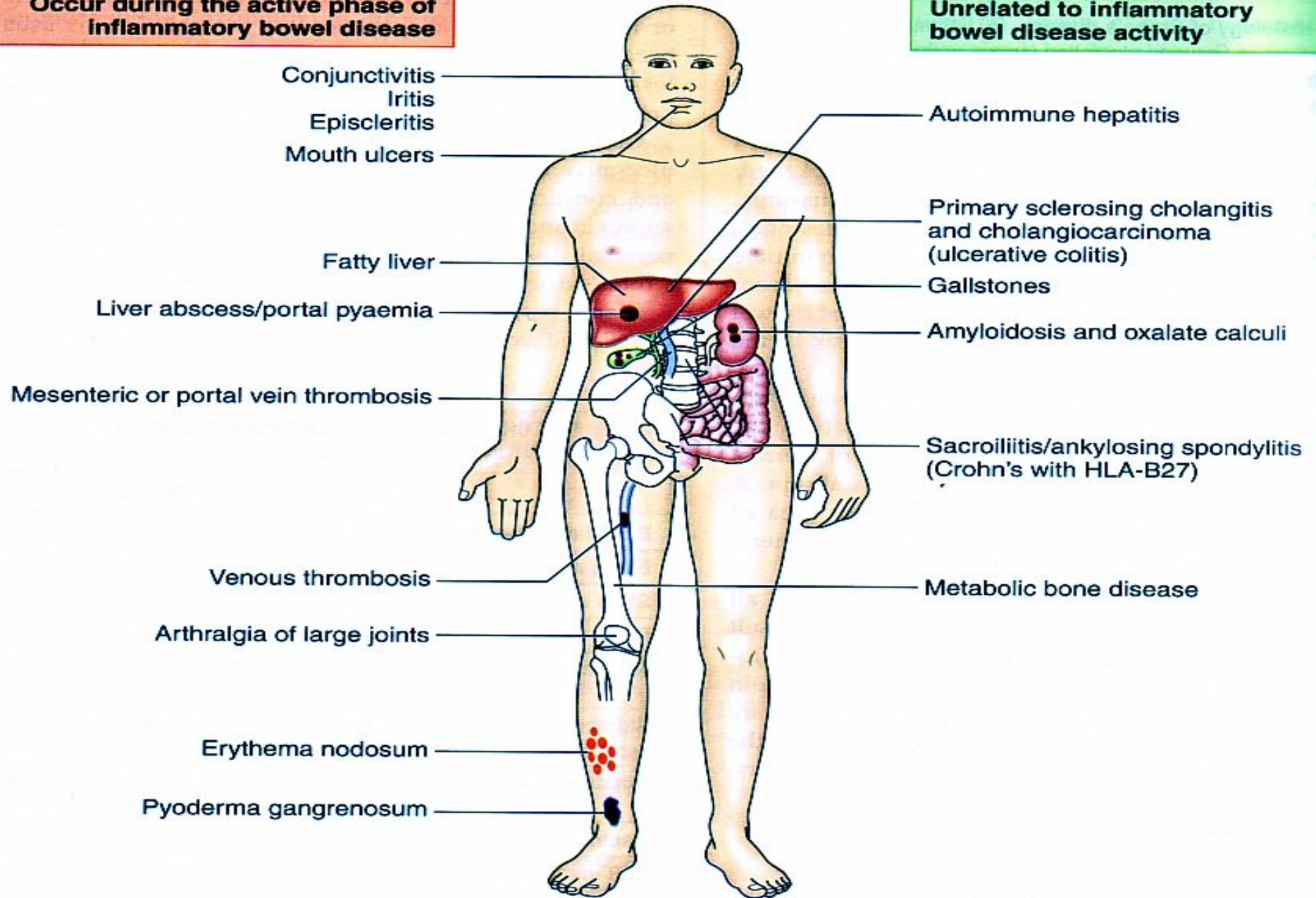
**Диагноз должен быть подтвержден МРТ, эндоскопическим и морфологическим методом и/или эндоскопическим и рентгенологическим методом**

---



**Occur during the active phase of inflammatory bowel disease**

**Unrelated to inflammatory bowel disease activity**





**Рисунок 2. Афтозные язвы ротовой полости при болезни Крона  
(Forbes et al., 2005)**



## Нормальная слизистая толстой кишки

---



□ НЯК



Классическая картина, острая форма





Умеренное воспаление: слизистая гиперемирована, зерниста, отечна, нормальный сосудистый рисунок не прослеживается, контактно кровоточит.

## •НЯК

Слизистая зернистая, покрыта налетом, имеет поверхностные язвы.



# Рентгенологические особенности ЯК

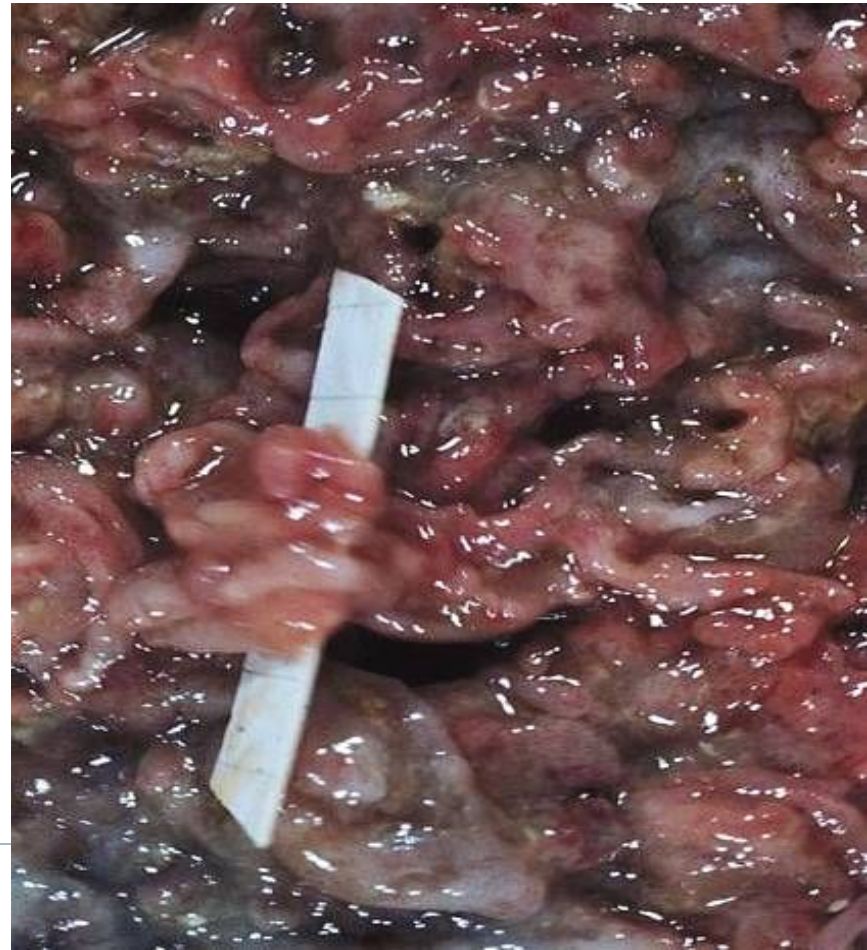
---

Отек и зернистость слизистой оболочки, псевдополипоз, укорочение и утолщение кишки, отсутствие гаустрации, поверхностные язвы с нечеткими краями, неправильной формы изъязвления, которые придают внутреннему контуру кишки бахромчатый вид. Стриктуры не характерны, их выявление может свидетельствовать о малигнизации



# Диагностика НЯК (рентгеноскопия)

- Зернистость слизистой оболочки толстой кишки («наждачная бумага»)
- Язвенные дефекты при двойном контрастировании
- «Двойной контур» толстой кишки
- Симптом «шланга» – потеря гаустрации



# Рентгенологические особенности ЖК

---





# Рентгенологические особенности БК

---

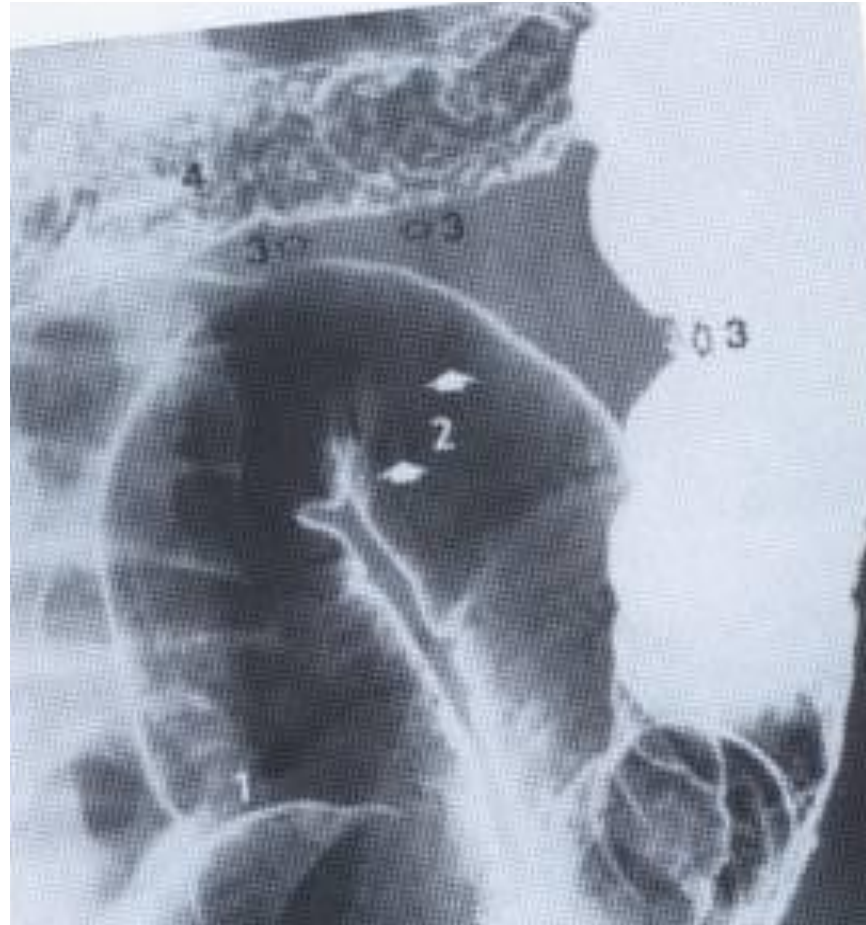
- Язвы различной величины и формы с четкими границами, стриктуры
- Сочетание продольных и поперечных язв с участками неизменной слизистой оболочки создает картину «булыжной мостовой»
- Короткие щелевидные синусы свидетельствуют о наличии слепых свищей



# Диагностика болезни Крона (рентгеноскопия)

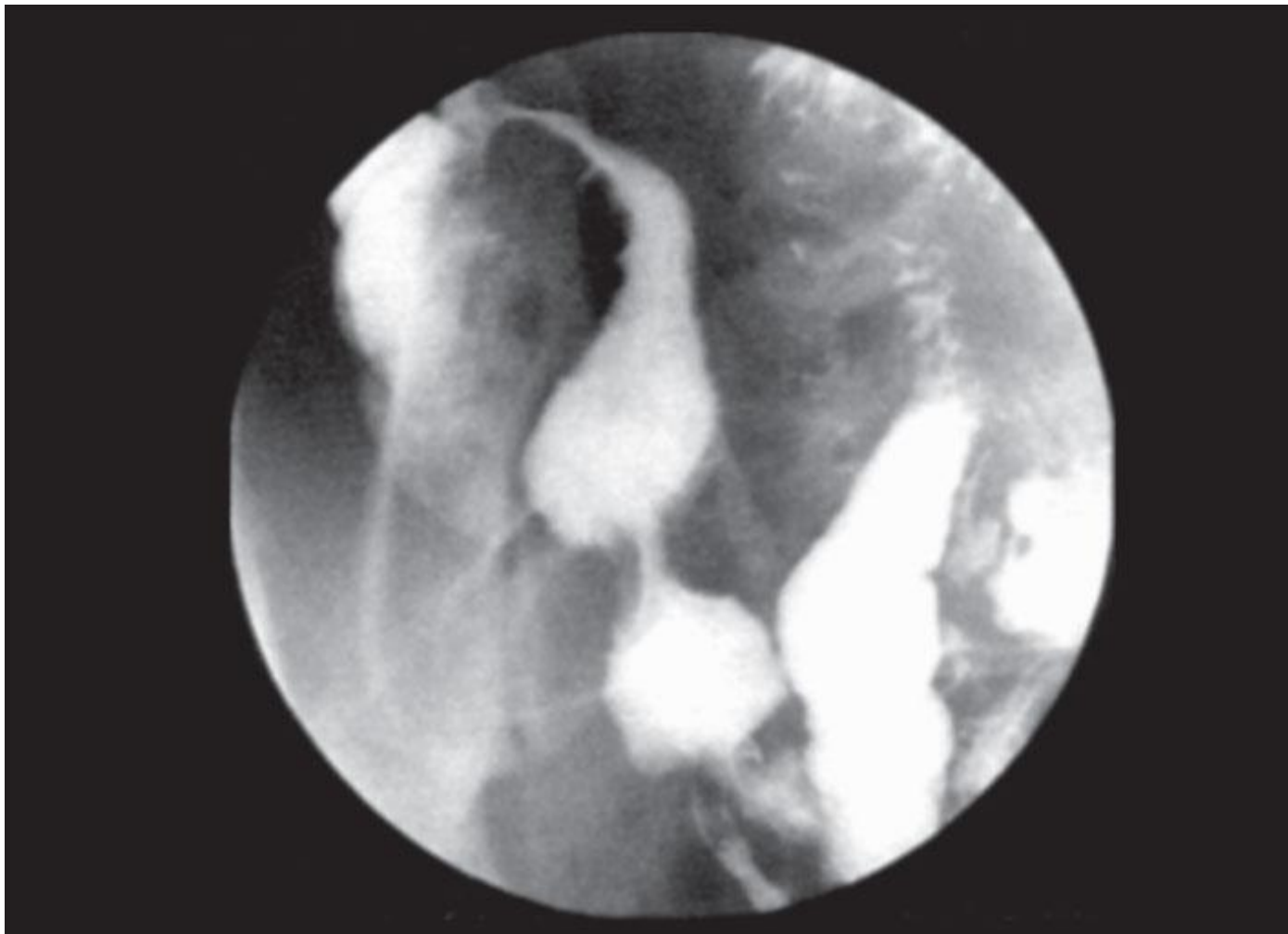
---

- Сегментарность поражения
- «Булыжная мостовая»



# Рентгенологические особенности БК

---



# Эндоскопические особенности ЯК

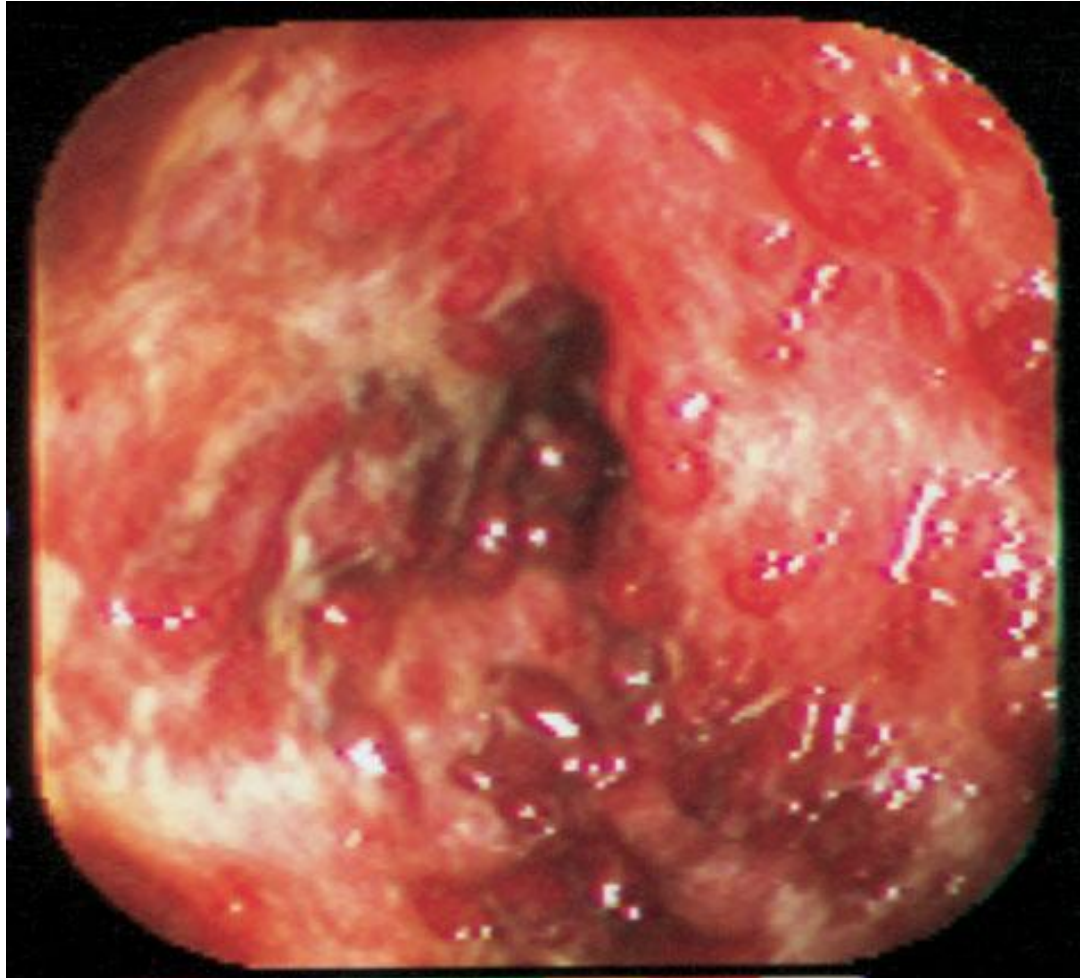
---

Гиперемия слизистой оболочки, отек, измененный сосудистый рисунок, зернистость слизистой оболочки, контактная и спонтанная кровоточивость, наличие эрозий, плоских язвенных дефектов, наличие фибринозного налета, гноя на стенках кишки



# Язвенный колит

---



# Эндоскопические особенности БК

---

- Прерывистое поражение слизистой оболочки
- Глубокие щелевидные язвы-трещины с ровными краями, проникающие через все слои кишечной стенки, располагающиеся вдоль и поперек оси кишки
- Гиперплазированные или отечные участки слизистой оболочки между язвами дают картину «булыжной мостовой»



# Эндоскопические особенности БК

---

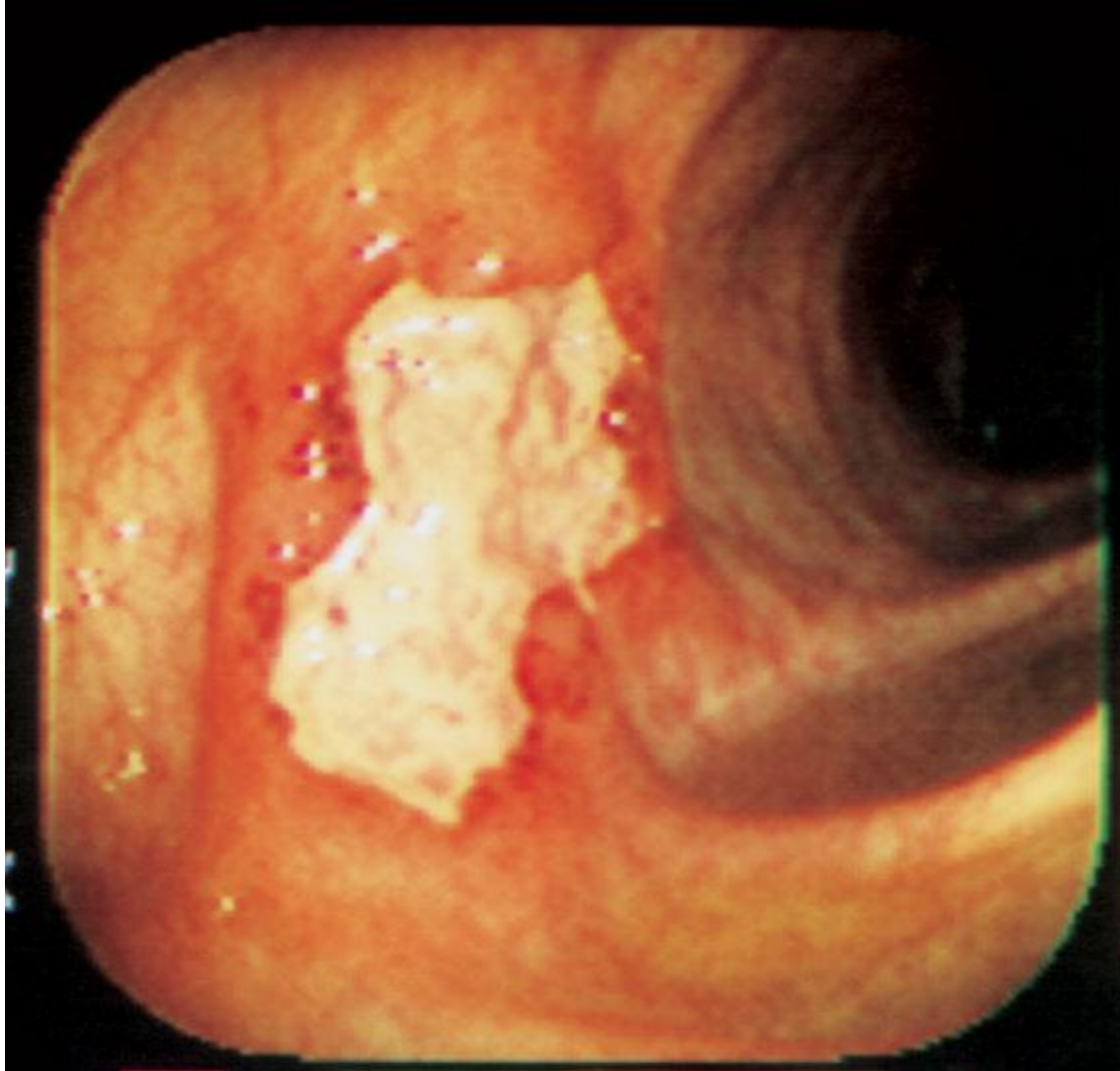
- Афтозные язвы на фоне неизменной слизистой оболочки
- Сриктуры кишки являются характерным эндоскопическим признаком болезни Крона

**Необходимо эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ – пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки**



# Болезнь Крона

---





**Нормальная подвздошная  
кишка.**

---

□ **БОЛЕЗНЬ КРОНА**



**Воспалительные изменения  
слизистой: гиперемия, отек,  
зернистый вид. Поскольку  
воспаление простирается вглубь  
стенки кишки, результатом отека  
является "вид булыжной  
мостовой" слизистой ободочной**



# Гистологические особенности ЖК

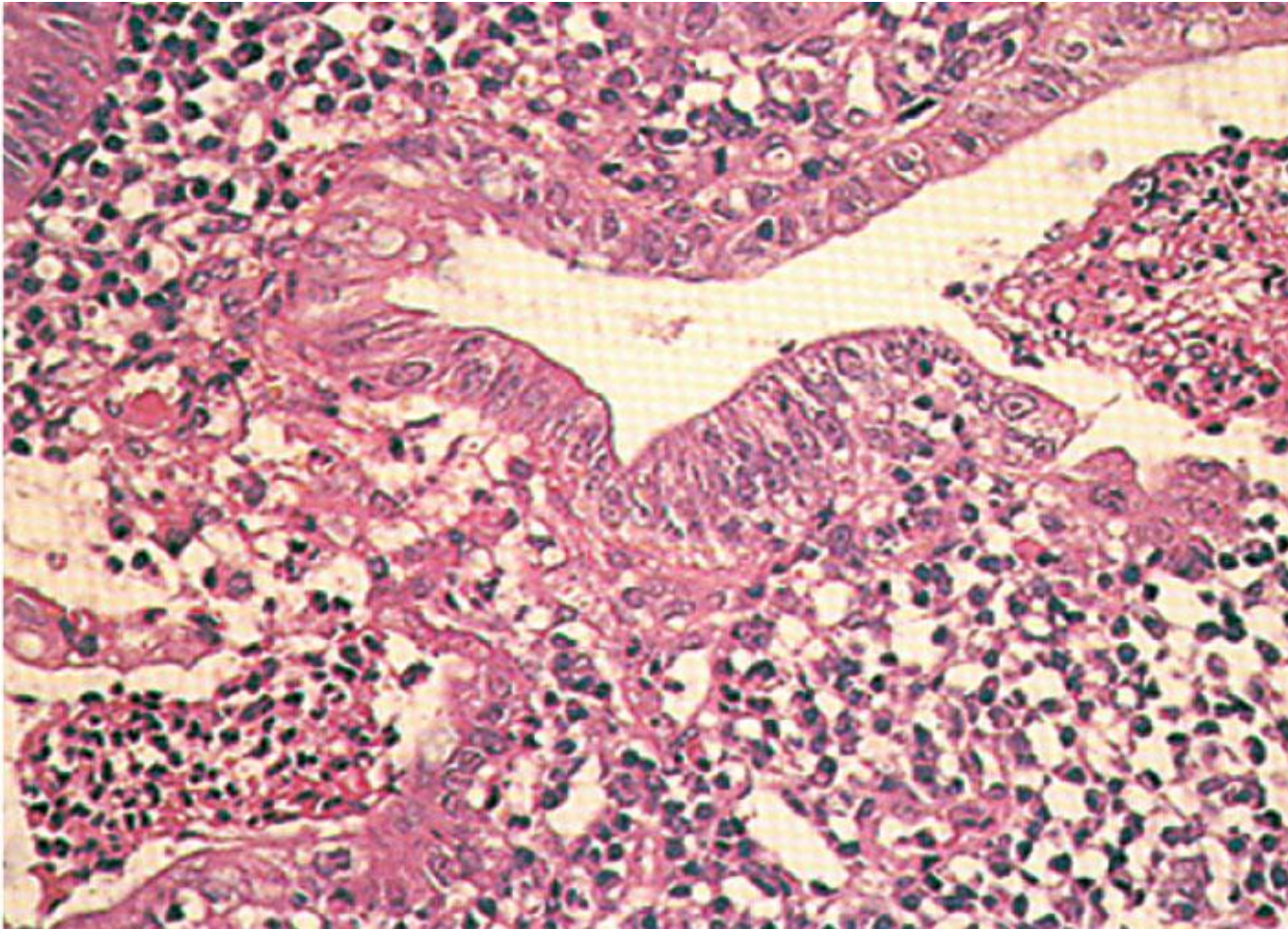
---

- В биоптатах СОТК обычно определяются признаки неспецифического иммунного воспаления (лейкоцитарная инфильтрация, скопление плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов)
- Характерными признаками являются:
  - крипт-абсцессы, изменение архитектоники желез ,
  - снижение числа бокаловидных клеток
- Все признаки воспаления локализуются в пределах собственной пластинки СОТК



# Гистологические особенности ЯК

---



# Гистологические особенности БК

---

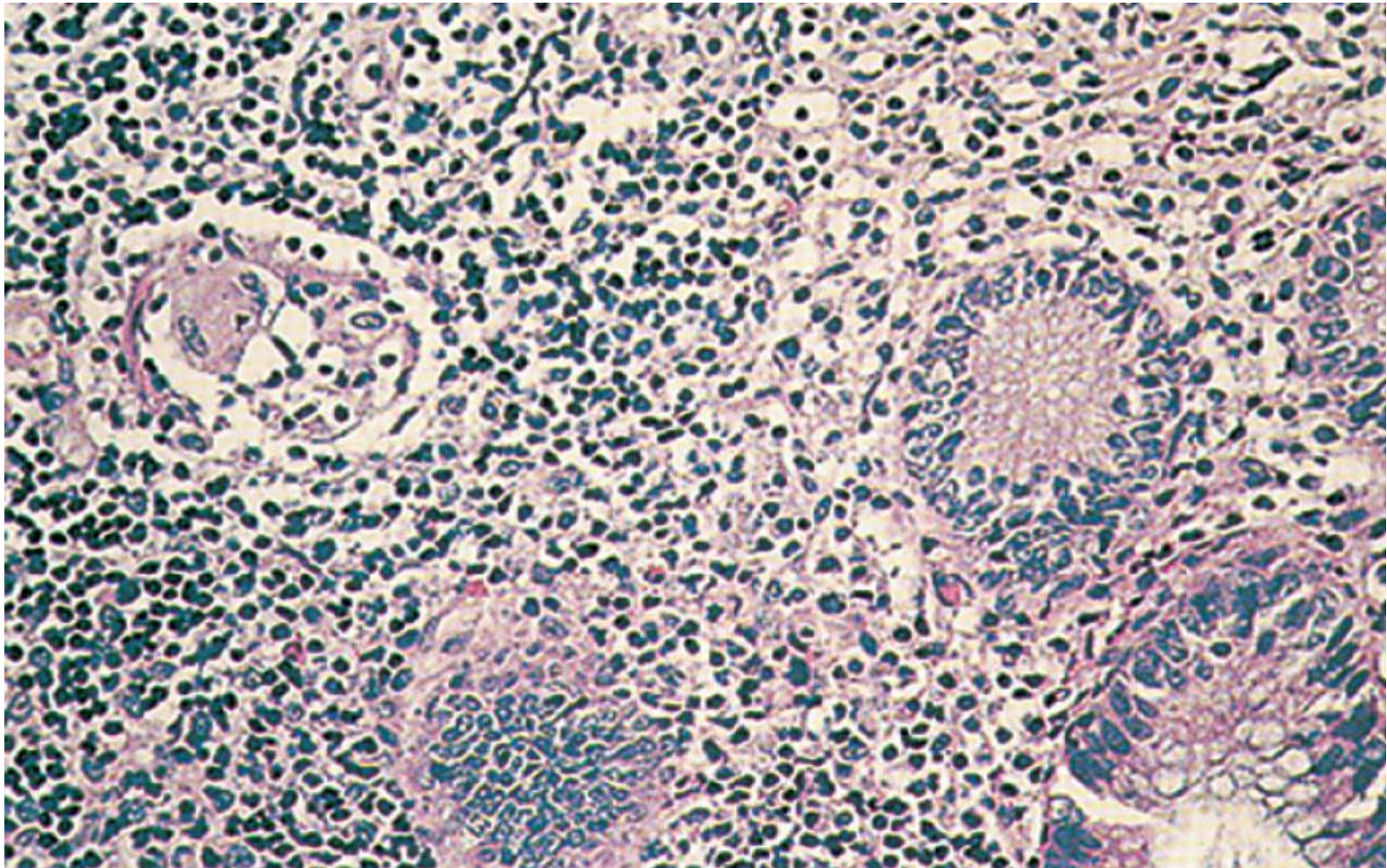
- Трансмуральная воспалительная инфильтрация (лимфоциты, плазматические клетки, нейтрофилы)
- Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой
- Патогномоничным признаком является наличие эпителиоидных гранулем, состоящих из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Ланханса





# Гистологические особенности БЖ

---



# Дополнительные методы диагностики ВЗК

---

- Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (диагностика абсцессов, свищей, инфильтратов)
- Капсульная эндоскопия и баллонная энтероскопия (при подозрении на поражение тонкой кишки)
- Фистулография



# Дополнительные методы диагностики ВЗК

---

- Определение перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) и антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) (для дифференциальной диагностики ЯК и БК)
- Определение фекального кальпротектина (его значения коррелируют с активностью ВЗК)





## *Дифференциальный диагноз между ЯК и БК*

	Типичные симптомы ЯК	Типичные симптомы БК
Клинические	Частые позывы и диарея с малым объемом стула  Преобладание кровавой диареи	Диарея, сопровождающаяся абдоминальной болью и мальнутрицией  Стоматит  Образование в брюшной полости Перианальные повреждения
Эндоскопические и радиологические	Диффузное поверхностное воспаление толстой кишки  Вовлечение прямой кишки, возможно неоднородное Неглубокие эрозии и язвы	Прерывистые трансмуральные асимметричные поврежденные участки  В основном вовлечены подвздошная кишка и нисходящая ободочная кишка «Булыжная мостовая»
	Спонтанное кровотечение	Горизонтальная язва Глубокие трещины
Гистопатологические	Диффузное воспаление слизистой и подслизистой оболочек  Нарушение архитектуры крипт	Гранулематозное воспаление  Могут наблюдаться трещины или афтозные язвы; часто трансмуральное воспаление
Серологические маркеры	Антинейтрофильные антитела в цитоплазме	Анти- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> антитела



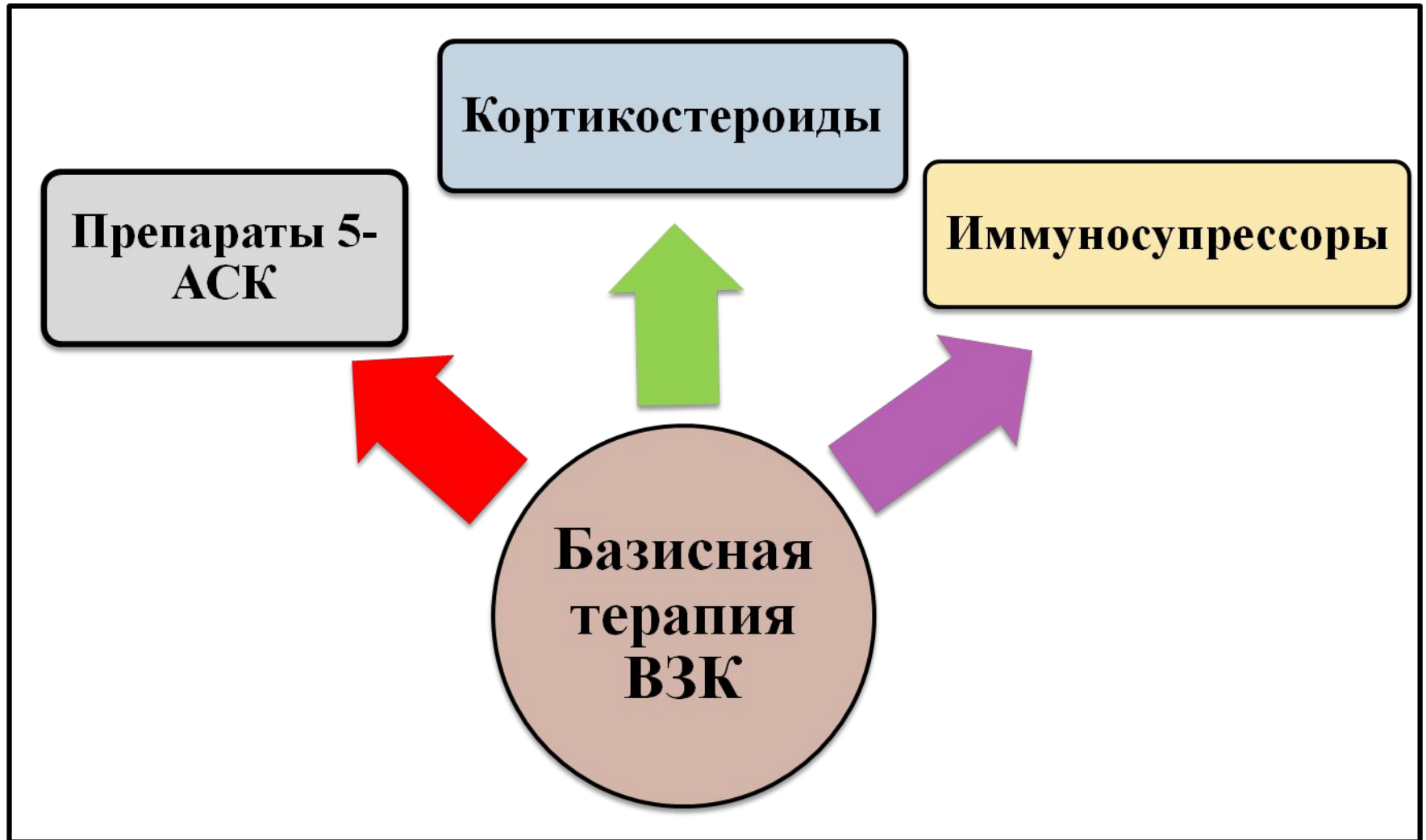
# Принципы терапии ВЗК

---

- **Этиотропной терапии пока не существует**
- **Терапия** направлена на :
  - - ликвидацию симптомов обострения
  - - поддержание последующей ремиссии
  - - хирургическое лечение при угрожающих жизни состояниях



# Лечение ВЗК



# Принципы лечения БК и НЯК.

---

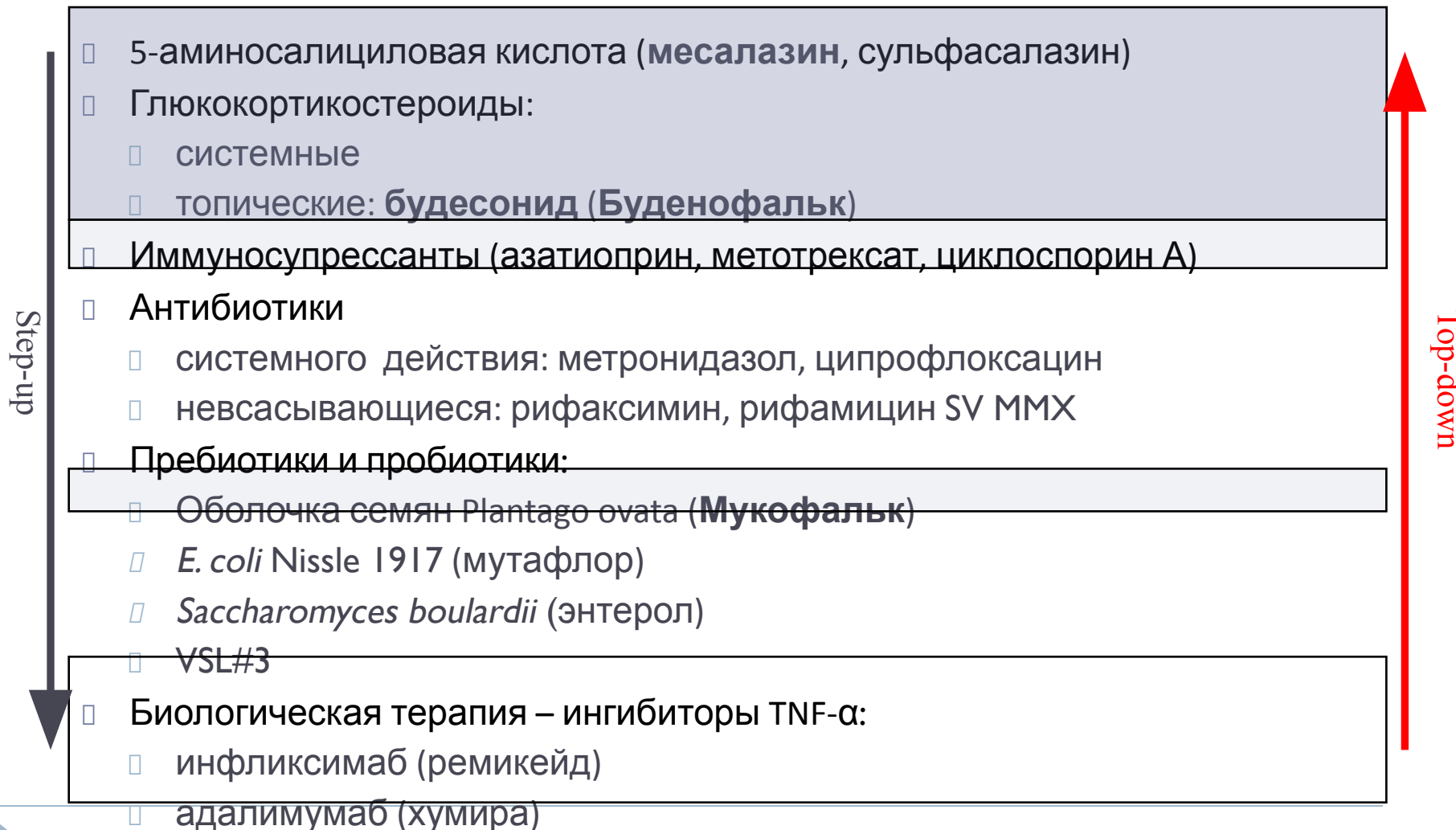
## Диета

- В периоды повышенной активности заболевание ограничить прием клетчатки.
- Предпочтительно применение молочных продуктов, если они хорошо переносятся.
- Отказ от курения приносит пользу пациентам с БК в отношении течения заболевания, а пациентам с ЯК – с точки зрения общего состояния здоровья (но прекращение курения связано с рецидивами ЯК).

## Лекарственная терапия

- Аминосалицилаты – противовоспалительные средства (Месалазин, 5-АСК)
- Кортикостероиды
- Иммуномодуляторы (азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, Препараты фактора некроза опухоли (анти-TNF) - не для терапии «первой линии» - Инфликсимаб)

# Основные группы лекарственных средств, применяемых в терапии ВЗК



# ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

---

- Восходящий метод (Step-up) – конвенциональная терапия
- Нисходящий метод (**Top-down**) – более агрессивен и сопровождается большим числом побочных эффектов
- Рекомендуемая последовательность\* :  
5-АСК и/или кортикостероиды  
(при необходимости в комбинации с антибиотиками, пребиотиками и пробиотиками) –  
**иммуносупрессанты – биологическая терапия**

---

\*Schölmerich (2005), Herfarth (2006), Reinshagen (2008)



# Top-down: за и против

---

- Высокая частота ремиссии в первые недели терапии (до 60% через 10 нед.) без применения кортикостероидов
- Более высокий процент пациентов (57%) с эндоскопической ремиссией («заживлением» слизистой оболочки) при длительной терапии
- Более агрессивная Top-down-терапия в ряде случаев (но не всегда) может изменить естественное течение заболевания

# Top-down: за и против

---

- **50%** (43–56%)<sup>1, 2</sup> всех пациентов не требуется назначение кортикостероидов
- Более **50%** пациентов с впервые диагностированной болезнью Крона уже имеют **осложненное течение** (стенозы, свищи)<sup>3</sup> – в таких случаях биологическая терапия уже **не сможет изменить течение** заболевания
- Отсутствие **достоверных маркеров**, идентифицирующих больных, нуждающихся в более агрессивной терапии
- Высокая активность болезни наблюдается только **в первый год** манифестации<sup>4</sup>; около **50%** (ЯК) и **30%** (БК) пациентов имеют стойкую ремиссию в течение года после конвенциональной терапии<sup>5</sup>

---

▶ <sup>1</sup>Munkholm et al. (1994), <sup>2</sup>Faubion et al. (2001), <sup>3</sup>Papi et al. (2005), <sup>4</sup>Munkholm et al. (1995), <sup>5</sup>Reinshagen (2008)


## Top-down: за и против

---

- Риск **инфекций** (около **20%**), в том числе серьезных\* (**≈ 10%**): сепсис, туберкулез, листериоз, гистоплазмоз, *Pneumocystis carinii* и др.<sup>1,2,3,6</sup> (\*OR = **2,01**<sup>7</sup>)
- Риск **новообразований\*\*** (**3–6%**): гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, КРР, РЛ и др.<sup>3,4,5,6</sup> (\*\*OR = **3,29**<sup>7</sup>)
- Риск развития **демиелинизирующих заболеваний ЦНС и ПНС** (до **3%**): невриты, рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре<sup>3,6</sup>

---

<sup>1</sup>Ricart et al. (2008), <sup>2</sup>Ferrante et al. (2008), <sup>3</sup>Lees et al. (2009), <sup>4</sup>Mackey et al. (2007), <sup>5</sup>De Vries et al. (2008), <sup>6</sup>Andus et al. (2004), <sup>7</sup>Bongartz et al. (2006)





# Top-down: за и против

---

- Образование **антител к инфликсимабу** при длительной терапии у 60% больных, снижающее эффективность лечения<sup>1</sup>
- Чрезвычайно **высокая стоимость** (индукция ремиссии инфликсимабом – 8400 EUR, поддержание ремиссии в течение одного года – 18500 EUR)<sup>2</sup>
- В большинстве случаев (90–100%) все равно требуются **иммуносупрессанты** (азатиоприн)
- **Доля пациентов, находящихся в ремиссии, выравнивается уже через 1,5 года терапии (Top-down vs. Step-up)**<sup>3</sup>
- Top-down-терапия **избыточна у 30–50% больных**<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup>Andus et al. (2004), <sup>2</sup>Baert et al. (2007), <sup>3</sup>D’Haens et al. (2008), <sup>4</sup>Reinshagen (2008)

# Лечение ВЗК

## Дополнительные методы лечения

- Биологическая терапия  
*анти TNF-alfa инфликсимаб, адалimumаб, цертолизумаб пегол*
- *raIL-1, анакинра топическое и системное вв или интралипидально*
- Антибактериальные средства  
*метронидазол, цiproфлоксацин, рифаксимин*
- Дериваты гепарина
- Пробиотики , пребиотики, аутопробиотики
- Никотин
- Гельминтизация и дегельминтизация
- Экстракорпоральная детоксикация  
*Плазмаферез, гипербарическая оксигенация, гемосорбция*

## Симптоматическое лечение

- Коррекция белковых нарушений
- Коррекция электролитных нарушений
- Дезинтоксикация
- Купирование анемии
- Купирование диареи
- Дегидратация



# Treatment of osteoporosis

## *Inhibitors of resorption*

- Oestrogens
- Progestogens
- Bisphosphonates
- Calcitonin
- Calcium
- Vitamin D
- Anabolic steroids

## *Stimulators of formation*

- Fluoride
- PTH peptides



---

*Спасибо за внимание*









