

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 4

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



Т Е Р А П И Я

ТHERAPY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника

Т.Е. Полунина, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Боли в животе является частой причиной обращения к врачу. При этом весьма важно на первом этапе диагностики определить степень опасности болей, так как при некоторых заболеваниях, таких как острая язва, инфаркт миокарда, острый панкреатит, срочность оказания медицинской помощи напрямую связана с выживаемостью пациентов или развитием соответствующих осложнений. Наиболее типичными клиническими проявлениями болей в животе являются боли различной интенсивности, признаки раздражения брюшины и нарушения моторики кишечника. В ряде случаев клиническая картина может сопровождаться лихорадкой, тошнотой и рвотой, признаками болевого или токсического шока и др. Диагностика болей в животе проводится на основе тщательного анализа результатов обследований, включающих в себя не только лабораторные исследования крови, мочи, кала, но и эхографию органов брюшной полости, эндоскопические (эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию) и, при необходимости, методы лучевой диагностики (в частности, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию). В статье представлены классификация и механизмы развития болей в животе. При этом основное внимание уделено воспалительным заболеваниям кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), для которых рассмотрены этиология, патогенез, клинические признаки, диагностика и лечение с учетом современных тенденций в клинической практике. Приведены основные диагностические мероприятия по определению воспалительных заболеваний кишечника, основанные на анализе клинической картины и результатах лабораторных, радиологических и эндоскопических исследований. При этом подчеркивается, что результаты исследования, его диагностическая точность и терапевтическая безопасность во многом зависят от качества подготовки пациентов к проведению диагностических мероприятий. Основными препаратами, которые используются для подготовки кишечника к проведению исследований, является растворы на основе полиэтиленгликоля. Выбор медикаментозной терапии зависит от степени, места и тяжести заболевания. Одни и те же лекарственные препараты могут назначаться при различных диагнозах – язвенном колите и болезни Крона.

Ключевые слова: абдоминальные боли, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, колоноскопия, препараты на основе полиэтиленгликоля, низкообъемный полиэтиленгликоль, 5-аминосалициловая кислота, глюкокортикоиды, иммуномодуляторы, биологические препараты, фекальный микробный трансплантат, этролизумаб, ингибиторы Janus киназы, модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов

Для цитирования: Полунина Т.Е. Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника. *Медицинский совет*. 2020;(4):114–124. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-114-124.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Abdominal pain: focus on inflammatory bowel diseases

Tatiana E. Polunina, ORCID: 0000-0003-2182-8379, e-mail: poluntan@mail.ru

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Abdominal pain is a frequent reason to see a doctor. At the same time, it is very important in the first stage of diagnosis to determine the degree of pain risk, as in some diseases such as acute ulcer, myocardial infarction, acute pancreatitis, the urgency of medical care is directly related to the survival of patients or the development of related complications. The most typical clinical manifestations of abdominal pain are pain of varying intensity, signs of peritoneal irritation and disturbance of intestinal motility. In some cases, the clinical picture may be accompanied by fever, nausea and vomiting, signs of pain or toxic shock, etc. The diagnosis of abdominal pain is based on a thorough analysis of the examination results, which includes not only laboratory examinations of blood, urine and feces, but also echography of abdominal organs, endoscopic (esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy) and, if necessary, methods of radiation diagnostics (in particular, computer tomography, magnetic resonance imaging).

The article presents the classification and mechanisms of development of abdominal pain. The main attention is paid to inflammatory intestinal diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis) for which etiology, pathogenesis, clinical signs, diagnostics and treatment are considered, taking into account modern trends in clinical practice. The main diagnostic measures to determine inflammatory bowel diseases are given, based on the analysis of the clinical picture and the results of laboratory, radiological and endoscopic examinations. It is emphasized that the results of the study, its diagnostic accuracy and therapeutic safety largely depend on the quality of patients' preparation for diagnostic activities. The main drugs used to prepare the intestines for research are solutions based on polyethylene glycol. The choice of medication therapy depends on the degree, location and severity of the disease. The same medications may be prescribed for different diagnoses – ulcerative colitis and Crohn's disease.

Keywords: abdominal pains, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, colonoscopy, medications based on polyethylene glycol, low volume polyethylene glycol, 5-aminosalicylic acid, glucocorticoids, immunomodulators, biological drugs, faecal microbionota transplant, etrolisumab, Janus kinase inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators

For citation: Polunina T.E. Abdominal pain: focus on inflammatory bowel diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(4):114–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-114-124.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боли в животе (или абдоминальные боли) являются одним из самых распространенных клинических симптомов в практике внутренних болезней и гастроэнтерологии. Даже современные многочисленные обследования не всегда дают возможность быстро и достоверно установить их причину. Наибольшие сложности возникают при выявлении причин хронической абдоминальной боли, что требует исключения широкого спектра заболеваний внутренних органов (рис.).

ЭТИОЛОГИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

В основе развития абдоминальной боли лежат различные патофизиологические процессы:

- спазм гладкой мускулатуры полых органов и выводных протоков (пищевод, желудок, кишечник, желчный пузырь, желчевыводящие пути, проток поджелудочной железы и др.);
- растяжение стенок полых органов и натяжение их связочного аппарата;
- ишемические или застойные нарушения кровообращения в сосудах брюшной полости (спазм, атеросклеротическое, врожденное или другого происхождения стенозирование ветвей брюшной аорты, тромбозы и эмболии мезентериальных сосудов, застой в системе воротной и нижней полой вены, нарушения микроциркуляции и др.);
- структурные изменения и повреждения органов (язвообразование, воспаление, некроз, опухолевый рост);
- перфорация, пенетрация и переход воспалительных изменений на брюшину (перитонеальная боль).

Основные экстраинтестинальные причины:

- заболевания органов грудной полости (пневмония, ишемия миокарда, заболевания пищевода);
- неврогенные (herpes zoster, заболевания позвоночника, сифилис);
- метаболические нарушения (сахарный диабет, порфирия).

Основные интраинтестинальные причины:

- генерализованный перитонит, развившийся в результате перфорации полого органа, внематочной беременности или первичный (бактериальный и небактериальный);
- обструкция полого органа: интестинальная, билиарная, мочевыводящих путей, маточная, сосудистая;
- ишемические нарушения: мезентериальная ишемия, инфаркты кишечника, селезенки, печени, перекрыты органов (желчного пузыря, яичек и др.);
- функциональные заболевания кишечника: синдром раздраженного кишечника, истерия, синдром Мюнхгаузена;
- онкологические заболевания;
- воспаление внутренних органов: аппендицит, холецистит, пептические язвы, дивертикулит, гастроэнтерит, панкреатит, воспаление органов малого таза, региональный энтерит, пиелонефрит, гепатит, эндометрит, лимфаденит, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и др.

В данной статье мы остановимся более подробно на патогенезе, диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

ВЗК представляются двумя основными хроническими заболеваниями – болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК). Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этио-

- **Рисунок.** Локализация боли в проекции живота и ее наиболее частые причины
- **Figure.** Localization of pain in the abdominal projection and its most frequent causes

Правая сторона		Левая сторона
Правое подреберье ЖКБ Язва желудка Панкреатит	Эпигастральная (подложечная) область Язва желудка Изжога Панкреатит, ЖКБ ГПОП	Левое подреберье Язва желудка Язва 12-ПК Билиарная боль Панкреатит СРК
Правая боковая область МКБ Инфекция МВП Запор ВЗК ГПОП СРК	Мезогастральная (околопупочная) область Панкреатит Острый аппендицит Язва желудка ВЗК Пупочная грыжа	Левая боковая область МКБ Дивертикулярная болезнь Запор ВЗК СРК
Правая подвздошная область Аппендицит Запор Боли тазового дна (гинекология) Паховая грыжа	Гипогастральная (надлобковая) область Инфекция МВП Аппендицит Дивертикулярная болезнь ВЗК Боли тазового дна (гинекология)	Левая подвздошная область Дивертикулярная болезнь Боли тазового дна (гинекология) Паховая грыжа СРК

ЖКБ – желчнокаменная болезнь, ГПОП – грыжа пищевого отдела диафрагмы, 12-ПК – двенадцатиперстная кишка, СРК – синдром раздраженной кишки, МКБ – мочекаменная болезнь, МВП – мочевыводящие пути, ГПОП – грыжа поясничного отдела позвоночника, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

логии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [2]. Отличительные особенности БК и ЯК представлены в табл. 1.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ВЗК в значительной степени неизвестна. Представляется, что современная модель этиопатогенеза ВЗК носит комплексный характер [4]. Заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Например, описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ЯК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК, является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При нали-

чии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят нервный стресс, дефицит витамина D, курение, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию *C.difficile*. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th2-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа и молекул клеточной адгезии. Результатом этих реакций становится лимфо-плазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки с развитием характерных макроскопических изменений и симптомов ЯК [1, 2].

Тяжесть заболевания ВЗК в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки), для чего используются различные критерии [1, 2]. Наиболее часто применяемые в повседневной клинической практике: для ЯК – Truelove-Witts [5], для БК – критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России [6] (табл. 2 и 3 соответственно).

При формулировании диагноза следует отразить характер течения заболевания, протяженность поражения, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных осложнений.

- **Таблица 1.** Отличительные особенности БК и ЯК [3]
- **Table 1.** Distinctive features of CD and UC [3]

Особенность	ЯК	БК
Возраст начала заболевания (лет)	15–30	15–30
Соотношение мужчин и женщин	1:1	1:1
Месторасположение воспаления	Только толстая кишка. Панколит: 45–50%; проктосигмоидит: 15–35%; левостороннее заболевание толстой кишки: 35–40%	Любая часть желудочно-кишечного тракта; Ileocolonic: 40%; только тонкая кишка: 30%; только толстая кишка: 30%; у 90% пациентов в возрасте до 20 лет имеются воспаления в тонкой кишке по сравнению с 60% у тех, кому более 40 лет
Распространение	Непрерывное воспаление, которое распространяется проксимально от аноректального соединения; прямая кишка почти всегда вовлечена	Прямая кишка обычно не вовлечена в патологический процесс, за исключением редкого тотального поражения кишки
Глубина воспаления	Слизистая / подслизистая	Трансмуральное
Изъязвления	Маленькие, поверхностные	Глубокие, изъязвляющиеся
Терминальное вовлечение подвздошной кишки	Обычно не участвует; последствия илеита могут присутствовать у 15–20% пациентов с панколитом	Обычно участвует; изъязвления, стриктуры или свищи
Экстраинтестинальные причины	Да	Да
Стриктуры или свищи	Нет	Могут присутствовать
Послеоперационный* рецидив	Нет	Часто
Серология	pANCA: 60–65% ASCA: 5%	pANCA: 20–25% ASCA: 40–76%

ASCA – anti-*Saccharomyces cerevisiae* антитела; pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела; *колэктомия при ЯК, резекция при БК.

● **Таблица 2.** Тяжесть атаки ЯК согласно критериям Truelove-Witts

● **Table 2.** Severity of UC attack according to Truelove-Witts criteria

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая
Частота дефекаций с кровью	<4	≥4, если:	≥6, если:
Пульс	Нормальные значения	≤90 уд/мин	>90 уд/мин или
Температура		≤37,5 °C	>37,5 °C или
Гемоглобин		≥105 г/л	<105 г/л или
СОЭ		≤30 мм/ч	>30 мм/ч
Контактная ранимость слизистой оболочки толстой кишки	Нет	Есть	Есть

Клинические признаки

К основным клиническим признакам ВЗК относятся [3]:

- хроническая диарея и боль в животе;
- конституциональные симптомы, такие как усталость, лихорадка и потеря веса;
- типичные симптомы ЯК включают боль в левой боковой и мезогастральной областях живота, болезненность при пальпации кишечника, тенезмы, выделения из слизистой оболочки и кровавую диарею;
- в зависимости от вовлеченного сегмента кишечника у пациентов с БК может наблюдаться боль в правой боковой области живота, связанная с диареей, сопровождающаяся симптомами (тошнота, рвота и вздутие живота), лихорадкой и потерей веса;
- при сборе анамнеза рекомендуется исключить другие причины диареи;
- физикальное обследование помогает оценить клиническое состояние пациента с ВЗК (на наличие признаков обезвоживания, анемии и истощения). У пациентов с БК могут присутствовать болезненность живота при пальпации или перианальные трещины, свищи и абсцессы при осмотре. Кроме того, при дерматологическом исследовании могут быть выявлены узловая эритема, гангренозная пиодермия или афтозные язвы.

Для ЯК, в отличие от БК, боль в животе менее характерна и носит умеренный (спастический) характер, чаще перед стулом; при проктитах и проктосигмоидитах диарея отсутствует, а частые ложные позывы могут сочетаться с запорами или оформленным стулом. У значительной доли больных ВЗК обнаруживаются внекишечные проявления, которые могут быть связаны с деятельностью кишечника, иметь независимое течение или, в случае с БК, быть связаны с кишечной мальабсорбцией.

Связанные с деятельностью кишечника: периферический артрит, узловая эритема, эписклерит, афтозный стоматит, гангренозная пиодермия.

Независимое течение: анкилозирующий спондилит, сакроилеит, увеит, первичный склерозирующий холангит.

Связанные с мальабсорбцией: анемия, желчнокаменная болезнь, нефролитиаз, метаболические заболевания костей.

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).

Аутоиммунные проявления, связанные с активностью воспалительного процесса, появляются вместе с основными кишечными симптомами обострения и исчезают вместе с ними на фоне лечения. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью процесса, имеют тенденцию к прогрессированию независимо от фазы основного заболевания (обострение или ремиссия) и часто определяют негативный прогноз болезни.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз ЯК или БК основывается на сочетании клинической картины и результатов лабораторных, радиологических и эндоскопических исследований. В настоящее время отсутствуют специфические тесты для диагностики ЯК или БК.

● **Таблица 3.** Тяжесть атаки по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России

● **Table 3.** Severity of the attack according to the criteria of the IBD Study Society of the Association of Coloproctologists of Russia

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Средне-тяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула/сутки за последние 3 дня	Менее 4	4–6	7 и более
Боль в животе	Отсутствует или незначительная	Умеренная	Сильная
Лихорадка, °C	Отсутствует	<38	>38
Тахикардия	Отсутствует	<90 уд. в 1 мин	>90 уд. в 1 мин
Снижение массы тела	Отсутствует	<5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90–100 г/л	<90 г/л
СОЭ	Норма	<30 мм/ч	>30 мм/ч
Лейкоцитоз	Отсутствует	Умеренный	Высокий с изменением формулы
СРБ	Норма	<10 г/л	>10 г/л
Гипопротеинемия	Отсутствует	Незначительная	Выраженная
Внекишечные проявления (любые)	Нет	Есть	Есть
Кишечные осложнения (любые)	Нет	Есть	Есть

Лабораторные исследования:

- лабораторные тесты проводятся для оценки тяжести заболевания;
- по результатам общего анализа крови выявляются лейкоцитоз, анемия или тромбоцитоз;
- комплексный метаболический профиль характеризует нарушения электролита, связанные с потерей жидкости, и гипоальбуминемию, связанную с кишечной мальабсорбцией;
- маркеры воспаления.

Уровни скорости оседания сывороточного C-реактивного белка и эритроцитов:

- эти маркеры не чувствительны и не специфичны для ВЗК, но могут быть полезны для оценки активности заболевания у отдельных пациентов;
- уровни положительно коррелируют с клиническими, эндоскопическими и радиологическими показателями активности заболевания;
- повышение уровней прогнозирует рецидив заболевания;
- увеличение уровней позволяет выявить пациентов, у которых заболевание может прогрессировать до колэктомии при тяжелом ЯК.

Уровень фекального кальпротектина:

- >250 мкг/г: коррелирует с наличием крупных изъязвлений при БК (чувствительность 60%, специфичность 80%);
- ≤250 мкг/г: коррелирует с заживлением слизистой оболочки при БК (чувствительность 94%, специфичность 62%);
- >203 мкг/г: прогнозирует послеоперационный рецидив БК;
- >1900 мкг/г: прогнозирует 87% частоту колэктомии в течение одного года при ЯК [3].

Анализ кала для выявления бактериальных патогенов и исследование стула на наличие паразитов должны проводиться у пациентов при первичном обращении пациента к врачу.

Частота возникновения колита *Clostridium difficile* увеличивается у пациентов с ВЗК. Образцы стула для токсина *C.difficile* должны быть получены во время острых атак ВЗК независимо от того, были ли случаи применения антибиотиков или недавней госпитализации.

Серологические маркеры:

- серологическая панель, включающая перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA), анти-*Saccharomyces cerevisiae* антитела (ASCA), анти-CBir1, анти-I2 и анти-OmpC, применима для диагностики ВЗК;
- «атипичная» ANCA обнаруживается у 60–65% пациентов с ЯК; pANCA также выявляется у 20–25% пациентов с БК;
- ASCA, anti-Bir и anti-OmpC выявляются преимущественно у пациентов с БК; ASCA выявляются у 46–70% пациентов с БК и у 5% пациентов с ЯК;
- экспрессия анти-CBir1 связана с тонкой кишкой при проникающей и фиброзирующей БК.

PS: Большинство серологических тестов повышены при других воспалительных или патологических состояниях и поэтому отличаются недостаточной специфичностью для ВЗК. Роль различных антител в текущем

диагностическом алгоритме ВЗК еще не установлена ввиду их ограниченной чувствительности. По-видимому, не существует какой-либо корреляции между титрами pANCA или ASCA и активностью заболевания, продолжительностью проявления, степенью заболевания, внеклеточными проявлениями или необходимостью хирургического или медицинского лечения у пациентов с ВЗК. Дальнейшие клинические исследования необходимы для установления клинической роли серологических тестов при ВЗК [3].

Радиологические исследования

Рентгенография тонкой кишки и зондовая энтерография (энтероклизис):

- в настоящее время эти исследования не используются в качестве диагностических тестов первой линии;
- энтероклизис позволяет получить представление о морфологических изменениях и о масштабах поражения кишки при БК;
- рентгенография тонкой кишки может быть полезна для обнаружения стриктур тонкой кишки («строковый знак» указывает на стриктуру длинного сегмента) и фистулы;
- отек слизистой оболочки, чередующийся с изъязвлениями, описывается в визуальных тестах как «булыжник»;

Компьютерная томография (КТ):

- эффективна при выявлении экстралюминальных причин ВЗК и таких осложнений, как перфорация и абсцесс;
- чувствительность составляет 80–88% для диагностики подозреваемой БК.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная энтерография (МРЭ):

- МРТ и МРЭ используются для оценки воспалительных процессов в стенке кишечника, подслизистого воспаления и фиброза, а также таких осложнений, как абсцесс и фистулы;
- МРЭ очень чувствительна и специфична для диагностики изъязвления тонкой кишки, стриктур и свищей со специфичностью, приближающейся к 100%, и чувствительностью 80–100%;
- для женщин детородного возраста МРЭ является предпочтительнее, чем компьютерная энтерография, рентгенография тонкой кишки и зондовая энтерография.

Эндоскопия. Показания к применению:

- установление диагноза ВЗК: колоноскопия с биопсией для микроскопического исследования считается неотъемлемой частью первоначальной оценки для диагностики ВЗК, оценки степени тяжести и установления соответствующей медикаментозной терапии;
- рекомендуется колоноскопия с интубацией терминальной подвздошной кишки;
- в зависимости от симптомов может быть рассмотрена эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС);
- микроскопическое исследование слизистой оболочки обычно показывает крипт-абсцесс, искажение крипт и повышенную ячеистость в собственной пластинке слизистой оболочки. Однако эти показатели не отличают ВЗК от инфекционных заболеваний толстой кишки.

Скрининг рака толстой кишки и дисплазии (предрака) с применением колоноскопии показан пациентам с панколоническими БК или ЯК продолжительностью не менее 8 лет. При выполнении исследования рекомендуется через каждые 10 см проводить четыре биопсии слизистой оболочки, начиная с терминальной подвздошной кишки, кроме того, все подозрительные поражения должны быть подвергнуты биопсии. Достоверность скрининга может быть увеличена с помощью таких методов, как хромоэндоскопия и узкополосная визуализация, для выявления областей дисплазии [3].

Беспроводная капсульная эндоскопия (БКЭ)

Около 30% пациентов с БК имеют воспаления только в тонкой кишке, и БКЭ является более информативной по сравнению с рентгенологическими исследованиями. В некоторых случаях для исключения кишечной непроходимости перед проведением БКЭ может быть проведен энтероклизис или исследование с помощью саморастворяющейся рентгеноконтрастной капсулой.

PS. Наличие неказеозных гранул при гистологическом исследовании, присутствующих у 20–40% пациентов с подозрением на БК, специфично для диагностики БК.

Особенности колоноилеоскопии

Результат исследования, его диагностическая точность и терапевтическая безопасность во многом зависят от качества подготовки толстой кишки к колоноскопии [7]. Требования же к степени чистоты толстой кишки возрастают десятикратно, когда основной задачей колоноскопии становится выявление самых ранних, мелких и прогностически опасных неполипозидных новообразований [8] либо небольших ангиоэктазий, являющихся источником кишечного кровотечения.

Сочетание диетических ограничений и приема слабительных средств является безопасным и эффективным средством очищения кишечника перед колоноскопией [9].

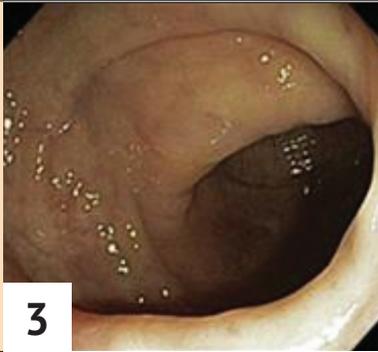
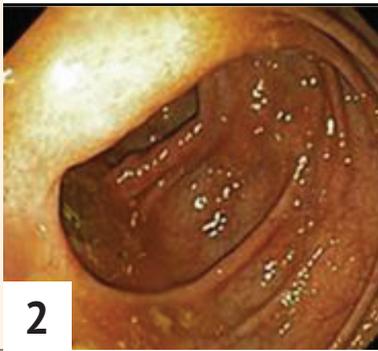
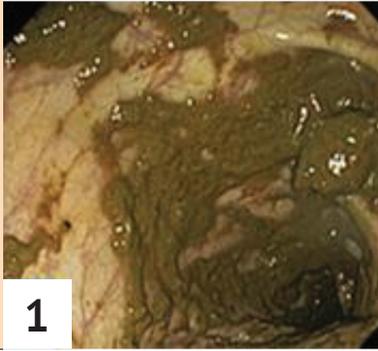
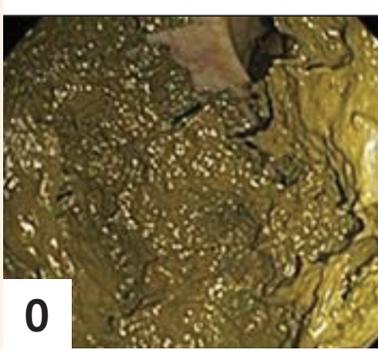
Для оценки качества подготовки к колоноскопии в настоящее время используются различные шкалы оценки качества очищения толстой кишки в ходе проведения колоноскопии. Это шкалы Aronchick, Ottawa, Boston, Harefield и Chicago. На момент написания статьи Бостонская шкала (BBPS) является наиболее тщательно проверенной шкалой и в связи с этим рекомендуется к использованию в клинической практике [10, 11]. BBPS основана на 4-балльной системе оценки, применяемой к каждому из трех отделов толстой кишки: правой половине толстой кишки (включающей слепую и восходящую кишку), поперечной ободочной кишке (включающей печеночный и селезеночный изгибы) и левой половине кишки (включающей нисходящую, сигмовидную и прямую кишку). Каждому из отделов выставляется оценка в диапазоне от 0 до 3, таким образом максимальная оценка – 9 баллов (табл. 4).

Независимо от использованной шкалы для оценки уровня очистки толстой кишки рекомендуется документировать качество подготовки толстой кишки, основываясь на возможности определять полипы после того, как остаточная жидкость и кишечное содержимое по возможности будут удалены [12].

Эффективная очистка толстой кишки – основополагающий фактор для выполнения качественной колоноскопии. При выборе препарата и режима приема слабительного средства необходимо внимательно оценить такие моменты, как наличие у пациента печеночной, почечной, сердечной недостаточности и возможное использование диуретиков в настоящий момент [13].

● **Таблица 4.** Бостонская шкала оценка качества подготовки толстой кишки

● **Table 4.** Boston scale for quality assessment of colon preparation

Баллы	Описание	Примеры визуализации
3	Слизистая каждого отдела толстой кишки хорошо видна на всем протяжении, отсутствуют даже незначительные остатки кишечного содержимого и непрозрачной/окрашенной жидкости	
2	Небольшое количество окрашенного содержимого и остатков кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости, но слизистая каждого отдела кишки хорошо видна	
1	Видна только часть слизистой оболочки отдела кишки, но другие части отдела кишки видны плохо из-за остаточного кишечного содержимого и/или непрозрачной жидкости	
0	Отдел кишки не подготовлен к исследованию. Осмотреть слизистую оболочку невозможно, так как ее невозможно отмыть от кишечного содержимого	

В настоящее время для подготовки кишечника к проведению колоноскопии в основном используются слабительные средства на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), фосфата натрия и магния цитрата. Однако имеются ограничения по применению препаратов фосфата натрия и магния цитрата у пожилых людей или пациентов с почечной недостаточностью, а также принимающих лекарства, которые изменяют почечный кровоток или экскрецию электролита [14]. Препараты на основе ПЭГ доступны в объеме 4 литра (ПЭГ-4). ПЭГ-4, являясь стандартом подготовки к колоноскопии, позволяют быстро и эффективно подготовить кишку к исследованию, а раздельный режим приема лучше переносится пациентами [14]. Низкообъемный полиэтиленгликоль ПЭГ 2 литра с аскорбатным комплексом (ПЭГ-ЭЛР-Аск) был разработан с целью улучшения переносимости этапа подготовки пациентами при сохранении одинаковой эффективности с оригинальной 4-литровой подготовкой ПЭГ-4.

Применение ПЭГ-ЭЛР-Аск с целью подготовки к колоноскопии является эффективным у большинства пациентов и не несет дополнительных рисков в отношении повреждения слизистой оболочки кишки, электролитных расстройств и поражения почек.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При проведении диагностических мероприятий необходимо провести дифференциальную диагностику ВЗК со следующими заболеваниями:

- острый инфекционный колит (например, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *C. difficile* инфекция, *Campylobacter jejuni*, цитомегаловирус, амебиаз, туберкулез кишечника);
- болезнь Бехчета;
- дивертикулит;
- прием лекарственных препаратов и токсинов (например, химиотерапия, золото, пеницилламин);
- системные васкулиты;
- ишемический колит;
- микроскопический колит (коллагеновый колит и лимфоцитарный колит);
- нейтропенический колит;
- НПВП-ассоциированные повреждения слизистой оболочки кишечника;
- радиационный колит;
- аппендицит;
- эндометриоз;
- солитарная язва прямой кишки;
- актиномикоз;
- синдром раздраженного кишечника;
- рак толстой кишки.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения состоят в том, чтобы вызвать и поддерживать ремиссию и улучшить качество жизни пациента. Выбор медикаментозной терапии зависит от степени, места и тяжести заболевания, а также от наличия или отсутствия фистул. Существует несколько систем для

оценки активности заболевания при БК и ЯК. Эти системы (например, индекс активности болезни Крона) обычно используются для клинических исследований. В повседневной практике тяжесть ВЗК оценивается на основании симптомов, признаков и результатов лабораторных анализов пациента. Медикаментозная терапия варьирует между ЯК и БК, со значительным совпадением между ними [3]. Ниже представлены современные особенности применения основных групп препаратов для лечения ВЗК.

5-аминосалициловая кислота (5-АСК)

Сульфасалазин (сульфопиридин, связанный с 5-ASA) и мезаламин (5-ASA), которые в совокупности называют аminosалицилатами, считаются препаратами первого ряда для ЯК легкой и средней степени тяжести. Терапевтический эффект аminosалицилатов зависит от локальной концентрации в воспаленной слизистой оболочке.

Побочные эффекты сульфасалазина (относящиеся к сульфатной части) включают тошноту, диспепсию, головную боль, нарушение всасывания фолиевой кислоты и иногда гемолитическую анемию, агранулоцитоз, гепатит или пневмонит. Пациентам, принимающим сульфасалазин, следует давать 1 мг фолата в день.

Побочные эффекты 5-ASA включают выпадение волос, головную боль и боль в животе. Редко 5-ASA может вызывать интерстициальный нефрит.

При приеме олсалазина может возникать диарея.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды используются для индукции ремиссии как при легких, так и тяжелых формах ЯК и БК. Они доступны в пероральной (преднизон, преднизолон, будесонид), внутривенной (гидрокортизон, метилпреднизолон) и клизмальных (гидрокортизон) формах препаратов. Будесонид является глюкокортикоидом с высоким (>90%) метаболизмом печени при первом прохождении; в результате у будесонида побочные эффекты значительно меньше, чем у обычных глюкокортикоидов, и, как следствие, у него медленное начало действия. Будесонид выпускается в двух составах: будесонид с контролируемым высвобождением в подвздошной кишке используется для лечения легких и умеренных терминальных подвздошных и илеоколонических воспалений при БК; мультиматричный (ММХ) будесонид используется для лечения легкого и умеренного ЯК. При приеме глюкокортикоидов наблюдали следующие побочные эффекты: угревую сыпь, гипертонию, гирсутизм, катаракту, стрии, гипергликемию, гиперлипидемию, бессонницу, гиперактивность, острые психотические эпизоды, угнетение функции надпочечников и увеличение веса.

Иммуномодуляторы

Метотрексат:

■ используется в основном для лечения пациентов с глюкокортикоидно-резистентной или глюкокортикоидно-зависимой БК. Они не эффективны для ЯК;

- побочные эффекты включают стоматит, тошноту, диарею, выпадение волос, лейкопению, гиперчувствительный пневмонит и гепатотоксичность;

- фолиевую кислоту 1–2 мг в день перорально следует назначать с метотрексатом для предотвращения дефицита фолиевой кислоты;

- метотрексат противопоказан женщинам, которые беременны или рассматривают беременность.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-MP):

- азатиоприн – это пролекарство, которое превращается в 6-MP путем неферментативной реакции;

- эти препараты используются для поддержания ремиссии при ЯК и БК;

- у них медленное начало действия;

- побочные эффекты: дозозависимый: гепатит, угнетение костного мозга; дозозависимый: острый панкреатит, тошнота, рвота, диарея, гриппоподобные симптомы;

- генотип тиюридин метилтрансферазы у пациента должен быть определен до начала терапии, чтобы определить правильное дозирование препарата;

- общий анализ крови и уровни биохимических маркеров печени следует контролировать во время терапии, по крайней мере каждые 3 месяца, пока пациент принимает препарат.

Биологические препараты

Обязательные тесты и рекомендации до начала терапии биопрепаратами:

- отрицательный тест на туберкулез (квантифероновый тест, рентгенография грудной клетки);

- скрининг на вирус гепатита В;

- проверка на корь, эпидемический паротит, краснуху, ветряную оспу, вирусный гепатит А;

- учесть результаты вакцинации от столбняка, дифтерии, коклюша, вируса папилломы человека, гриппа, пневмококка и менингококка.

Анти-ФНО препараты:

- доступные средства анти-ФНО включают **инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол** – моноклональные антитела и **голимумаб** – человеческие моноклональные антитела класса IgG_{1k}. Инфликсимаб представляет собой химерное моноклональное антитело анти-ФНО-α, а адалимумаб – рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека;

- точный механизм действия препаратов анти-ФНО неизвестен, хотя считается, что они ингибируют пролиферацию Т-клеток и вызывают их апоптоз;

- используются для стероидно-резистентных заболеваний средней и тяжелой степени ЯК;

- используется при воспалении и наличии фистул у пациентов с БК;

- также используется для экстраинтестинальных проявлений ВЗК;

- побочные эффекты включают сепсис, реактивацию туберкулеза, грибковые инфекции и гепатоспленную Т-клеточную лимфому. Инфузионные реакции, характеризующиеся болью в груди, одышкой, сыпью и гипотензией,

чаще встречаются у инфликсимаба, чем у других препаратов анти-ФНО. Отсроченная гиперчувствительность является редким осложнением, которое может возникнуть через 2–12 дней после введения препарата анти-ФНО;

- пациенты с БК от умеренной до тяжелой степени чаще получают ремиссию без глюкокортикоидов через 6 месяцев при лечении комбинацией инфликсимаба и азатиоприна или одного инфликсимаба;

- дополнительные преимущества комбинированного иммуномодулятора / биологической терапии: более низкая скорость инфузионной реакции, более низкая скорость образования антибиологических антител, более высокие концентрации биологической сыворотки.

Ведолизумаб:

- представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG₁, которые ингибируют адгезию и миграцию лейкоцитов в воспаленную ткань;

- используется для лечения БК и ЯК средней и тяжелой степени с признаками активного воспаления, невосприимчивого к предшествующему лечению, включая терапию анти-ФНО;

- ведолизумаб обычно хорошо переносится у пациентов с БК и ЯК. Следует соблюдать осторожность при рецидивирующих инфекциях в анамнезе.

Устекинумаб:

- представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела класса IgG_{1k};

- используется при лечении БК от умеренной до тяжелой степени, когда иммунодепрессанты или анти-ФНО-агенты не дают результата или не переносятся.

Антибиотики:

- ципрофлоксацин и метронидазол можно использовать отдельно или в комбинации;

- при БК: лечение воспаления левой ободочной кишки легкой и средней степени тяжести и Фистулизирующей болезни;

- метронидазол: побочные эффекты включают тошноту, необратимую периферическую невропатию, металлический привкус;

- ипрофлоксацин: эффективность аналогична метронидазолу для лечения заболеваний толстой кишки, с более благоприятным профилем побочных эффектов;

- побочные эффекты включают тошноту, диарею, кожную сыпь, тендинит и разрыв ахиллова сухожилия.

Фекальный микробный трансплантат (ФМТ)

С помощью ФМТ пытаются восстановить нормальный микробиом толстой кишки путем инфузии фекального фильтрата от здорового донора пациенту [15, 16]. Донорский трансплантат разбавляют водой или физиологическим раствором, процеживают и вводят пациентам через назогастральную или назодуоденальную трубку, ректальную клизму или через колоноскоп [17].

В РКИ, проведенном в Нидерландах [18], 50 пациентов с ЯК от легкой до умеренной степени тяжести были рандомизированы для получения донорского ФМТ через назогастральный зонд или их собственного фекального

материала после очистки кишечника в начале исследования и на 3-й неделе. На 12-й неделе не наблюдалось существенной разницы в показателях клинической ремиссии и эндоскопического ответа (30,4% и 20% в ФМТ и контрольной группах, $p = 0,51$).

Систематический обзор, который включал 18 когортных исследований, тематических исследований, отчетов о случаях или РКИ, оценил суммарную клиническую ремиссию 45% после ввода ФМТ [19]. Анализ подгруппы, ограниченный девятью когортными исследованиями (70 пациентов), выявил частоту клинической ремиссии 36% (95% ДИ = 17,4–60,4%). Общая частота клинической ремиссии составила 22% (95% ДИ = 10,4–40,8%) у пациентов с ЯК по сравнению с 61% (95% ДИ = 28,4–85,6%) у пациентов с БК. Отсутствие контроля делает эти исследования очень трудными для интерпретации. Тем не менее они предполагают, что на эффективность может влиять путь введения, частота, сроки и тип заболевания.

Наиболее актуальная проблема в отношении ФМТ – риск заражения. Кроме того, краткосрочные преимущества ФМТ могут быть недолговечными, поскольку микробиом взрослого человека является стабильным сообществом, которое зависит от факторов хозяина и окружающей среды, которые являются либо неизменными, либо очень устойчивыми [20]. Таким образом, современные данные о ФМТ при лечении ВЗК не поддерживают их использование в клинической практике. Для оценки безопасности и эффективности терапии ВЗК с применением ФМТ необходимы высококачественные РКИ.

Хирургия

Хирургическое вмешательство обычно предназначено для пациентов, которые не поддаются медицинской терапии или имеют молниеносное заболевание (такое, как токсический мегаколон), осложнение (например, перфорация), дисплазию или злокачественное новообразование.

ЯК: полная или субтотальная колэктомия с окончательной илеостомией или подвздошной кишкой – анальный анастомоз; в последнем случае 1-сантиметровый остаточный аноректальный сегмент (манжета) необходимо периодически эндоскопически обследовать, чтобы исключить рецидив заболевания («куффит») или рак.

БК: 74% всех пациентов нуждаются в операции: фистулэктомия; сегментная резекция; дивертирующая илеостомия при дистальных свищах и/или воспалительных заболеваниях.

Новые препараты для лечения ВЗК

Этролизумаб (rhuMAb Beta7, RG7413; Genentech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG₁, направленное против субъединицы β7 интегрина α4β7 и αEβ7. Они взаимодействуют с молекулой 1 адгезии клеток слизистой оболочки сосудов (MAdCAM-1) и E-кадгеринном соответственно. MAdCAM-1, который в основном экспрессируется в венах с высоким содержанием эндотелия, отвечает за рекрутирование лимфоцитов в кишечник [21]. Этролизумаб в настоящее время

проходит оценку в плацебо-контролируемых исследованиях фазы III для ЯК.

Ингибиторы Janus киназы. Путь Janus киназы / сигнального преобразователя и активатора транскрипции (JAK / STAT) участвует в жизненно важных клеточных процессах, таких как клеточный рост, развитие, пролиферация, дифференцировка и регуляторные иммунные функции [22]. Когда цитокины связываются со своим рецептором на поверхности клетки, внутриклеточные JAK активируются, что приводит к фосфорилированию и активации STAT. Активированные STATs транслицируются в ядро клетки, где они организуют транскрипционный процесс, который приводит к множественным клеточным воспалительным и иммунным реакциям, включая дифференцировку Т-клеток, развитие Vcell и защиту от микробов [23].

Тофацитиниб представляет собой перорально вводимую небольшую молекулу, которая преимущественно ингибирует JAK1 и JAK3. В настоящее время Тофацитиниб зарегистрирован в России и показан для лечения ревматоидного артрита, псориаза, псориатического артрита, бляшечного псориаза, а также для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухолей. Другие ингибиторы JAK находятся в стадии разработки. После положительного испытания 2-й фазы при БК [24] JAK1-селективный ингибитор филготиниба (Galapagos; GLPG0634, GS-6034) проходит оценку в исследовании 3-й фазы у пациентов с ЯК.

Модуляторы сфингозин-1-фосфатных рецепторов.

Семейство рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P) состоит из пяти широко экспрессируемых рецепторов (от S1P1 до S1P5), экспрессируемых на лимфоцитах и эндотелиальных клетках в лимфатических узлах. Лимфоциты регулируются градиентом концентрации S1P при миграции из региональных лимфатических узлов в кровь. Модуляция рецепторов S1P приводит к интернализации и деградации целевого рецептора. Вследствие этого лимфоциты не способны следовать градиенту S1P1 на лимфатическом эндотелии, функционально задерживаются в лимфатических узлах, и предотвращается их участие в патологических процессах в местах воспаления [25]. Ozanimod (RPC1063; Celgene), агонист S1P-рецепторов 1 и 5, продемонстрировал эффективность в клинической фазе 2 для лечения ЯК. Ozanimod хорошо переносился. Наиболее распространенными побочными эффектами были головная боль и анемия. На момент написания статьи проходил испытания 3-й фазы лечения пациентов с ЯК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ВЗК – хронические воспалительные заболевания, характеризующиеся повторяющимися острыми обострениями, после которых следуют периоды ремиссии. Колоноскопия является «золотым стандартом» в диагностике ВЗК. Эффективная очистка толстой кишки при подготовке к проведению колоноскопии – основопо-

лагающий фактор получения достоверных результатов при диагностике ВЗК. Несвоевременное и недостаточное лечение ВЗК может привести к прогрессированию заболевания и не только нарастанию симптомов (диареи с кровью, болей в животе), но и к системным проявлениям: снижению массы тела, лихорадке, анемии. Тяжелое обострение ВЗК представляет угрозу для жизни из-за риска перфорации (прободения) кишки и развития перитонита.

При неполноценном лечении постоянное воспаление приводит к развитию колоректального рака, который протекает особенно агрессивно. Только постоянная противовоспалительная терапия может уменьшить вероятность развития опухоли.



Поступила / Received: 05.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 20.12.2019
Принята в печать / Accepted: 14.01.2020

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. 2017. Режим доступа: [https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017\(1\).pdf](https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017(1).pdf).
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;(1):6–30. Режим доступа: <https://www.ruiproctology.com/jour/article/view/291/291#>.
- Klapproth J.-M.A. Inflammatory Bowel Disease. In: Srinivasan S., Friedman L.S., Anania F.A. (eds.) *Sitaraman and Friedman's Essentials of Gastroenterology*. Second Edition. 2017, pp. 113–131. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119235170.ch8>.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Таргетная терапия воспалительных заболеваний кишечника: реалии и перспективы. *Медицинский совет*. 2018;(6):114–118. doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-114-118.
- Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.
- Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. *Фарматека*. 2009;(13):38–44. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7584>.
- Веселов В.В., Разживина А.А., Васильченко А.В. Колоноскопия: показания, противопоказания, осложнения. *Клиническая эндоскопия*. 2008;3(16):46–53.
- Кашин С.В., Завьялов Д.В., Надежин А.С., Гончаров В.И., Гвоздев А.А., Ахапкин Н. Новые методики эндоскопического скрининга предопухольной патологии и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в клинической практике. *Клиническая эндоскопия*. 2009;3(20):7–13.
- Di Palma J.A., Brady C.E., Stewart D.L., Karlin D.A., McKinney M.K., Clement D.J. et al. Comparison of coloncleansing in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):856–860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6706069>.
- Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G., Fix O.K., Jacobson B.C. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3):620–625. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.057.
- Parmar R., Martel M., Rostom A., Barkun A.N. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(2):197–204. doi: 10.1038/ajg.2015.417.
- Rex D.K., Schoenfeld P.S., Cohen J., Pike I.M., Adler D.G., Fennerty M.B. et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(1):31–53. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.058.
- Кашин С.В., Нехайкова Н.В., Видаева Н.С., Белова А.Н. Основные положения рекомендаций Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии по подготовке толстой кишки к скрининговой колоноскопии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;(3):36–50. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2017/3/downloads/ru/1230522602017031036>.
- Saltzman J.R., Cash B.D., Pasha S.F., Early D.S., Muthusamy V.R., Khashab M.A. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781–794. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.048.
- Cammarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbo S., Gasbarrini A., Curro D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015;149:191–212. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006.
- Cammarota G., Ianiro G., Bibbo S., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation. A new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;48(1):S80–S84. doi: 10.1097/MCG.0000000000000244.
- Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg485>.
- Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijssen J.G., Hartman J., Duflo A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110–118. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
- Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569–1581. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
- Feagan B.G., McDonald J.W., Koval J.J. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 1996;110(1):275–283. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536868.
- Thomas S., Baumgart D.C. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(1):1–18. doi: 10.1007/s10787-011-0104-6.
- O'Shea JJ., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med*. 2015;66:311–328. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
- Mavers M., Ruderman E.M., Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):378–385. doi: 10.1007/s11926-009-0054-9.
- Vermeire S., Schreiber S., Petryka R., Kuehbach T., Hebuterne X., Roblin X. et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):266–275. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32537-5.
- Mullershausen F., Zecri F., Cetin C., Billich A., Guerin D., Seuwen K. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol*. 2009;5(6):428–434. doi: 10.1038/nchembio.173.

References

- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. *Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease*. 2017. (In Russ.) Available at: [https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017\(1\).pdf](https://www.mrckb.ru/files/R_Krona_2017(1).pdf).
- Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;(1):6–30. (In Russ.) Available at: <https://www.ruiproctology.com/jour/article/view/291/291#>.
- Klapproth J.-M.A. Inflammatory Bowel Disease. In: Srinivasan S., Friedman L.S., Anania F.A. (eds.) *Sitaraman and Friedman's Essentials of Gastroenterology*. Second Edition. 2017, pp. 113–131. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119235170.ch8>.
- Maev I.V., Andreev D.N. Targeted therapy of inflammatory bowel diseases: realities and prospects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(6):114–118. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-6-114-118.
- Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041–1048. doi: 10.1136/bmj.2.4947.1041.

6. Belousova E.A. Guidelines on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Farmateka*. 2009;(13):38–44. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7584>.
7. Veselov V.V., Razzhivina A.A., Vasil'chenko A.V. Colonoscopy: indications, contraindications, complications. *Klinicheskaya endoskopiya = Clinical Endoscopy*. 2008;3(16):46–53.
8. Kashin S.V., Zav'yalov D.V., Nadezhin A.S., Goncharov V.I., Gvozdev A.A., Akhupkin N. New methods of endoscopic screening of pre-tumor pathology and colorectal cancer and the necessary conditions for their effective use in clinical practice. *Klinicheskaya endoskopiya = Clinical Endoscopy*. 2009;3(20):7–13.
9. Di Palma J.A., Brady C.E., Stewart D.L., Karlin D.A., McKinney M.K., Clement D.J. et al. Comparison of coloncleansing in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):856–860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6706069>.
10. Lai E.J., Calderwood A.H., Doros G., Fix O.K., Jacobson B.C. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3):620–625. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.057.
11. Parmar R., Martel M., Rostom A., Barkun A.N. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(2):197–204. doi: 10.1038/ajg.2015.417.
12. Rex D.K., Schoenfeld P.S., Cohen J., Pike I.M., Adler D.G., Fennerty M.B. et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2015;81(1):31–53. doi: 10.1016/j.gie.2014.07.058.
13. Kashin S.V., Nekhaykova N.V., Vidyayeva N.S., Belova A.N. The fundamental principles of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines on bowel preparation for screening colonoscopy. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2017;3(3):36–50. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/dokazatel'naya-gastroenterologiya/2017/3/downloads/ru/1230522602017031036>.
14. Saltzman J.R., Cash B.D., Pasha S.F., Early D.S., Muthusamy V.R., Khashab M.A. et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(4):781–794. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.048.
15. Cammarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbo S., Gasbarrini A., Curro D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015;149:191–212. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.006.
16. Cammarota G., Ianiro G., Bibbo S., Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation. A new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;48(1):S80–S84. doi: 10.1097/MCG.0000000000000244.
17. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg485>.
18. Rossen N.G., Fuentes S., van der Spek M.J., Tijssen J.G., Hartman J., Duflo A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110–118. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
19. Colman R.J., Rubin D.T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1569–1581. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
20. Feagan B.G., McDonald J.W., Koval J.J. Therapeutics and inflammatory bowel disease: a guide to the interpretation of randomized controlled trials. *Gastroenterology*. 1996;110(1):275–283. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8536868.
21. Thomas S., Baumgart D.C. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*. 2012;20(1):1–18. doi: 10.1007/s10787-011-0104-6.
22. O'Shea JJ., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Ann Rev Med*. 2015;66:311–328. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
23. Mavers M., Ruderman E.M., Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):378–385. doi: 10.1007/s11926-009-0054-9.
24. Vermeire S., Schreiber S., Petryka R., Kuehbach T., Hebuterne X., Roblin X. et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):266–275. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32537-5.
25. Mullershausen F., Zecri F., Cetin C., Billich A., Guerini D., Seuwen K. Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P1 receptors. *Nat Chem Biol*. 2009;5(6):428–434. doi: 10.1038/nchembio.173.

Информация об авторе:

Полунина Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: poluntan@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Polunina, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: poluntan@mail.ru