

О.Б. Щукина, Е.А. Маркова, Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург

# Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия

**В настоящее время перианальные поражения считаются нередким инвалидизирующим проявлением болезни Крона (БК). Их диагностика и правильное анатомическое описание являются решающими для выбора оптимальной лечебной тактики. Возможности современных визуализирующих методов должны дополняться квалифицированным осмотром хирурга, что в подавляющем большинстве случаев позволяет диагностировать сложные перианальные поражения. Современная медикаментозная терапия, в том числе антицитокиновая, располагает достаточной доказательной базой ее эффективности при перианальной БК. Однако лучший результат лечения обеспечивает совместное наблюдение пациентов гастроэнтерологом и хирургом-проктологом. Оперативное вмешательство может играть важную роль в оптимизации терапевтических результатов, а также в профилактике септических осложнений.**

Болезнь Крона — это хроническое рецидивирующее заболевание с воспалительными и деструктивными изменениями в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, для которого характерны системные проявления. У пациентов с БК часто возникают перианальные поражения, которые могут значительно ухудшить течение этого заболевания. Кроме того, при активной перианальной БК могут развиваться такие осложнения, как абсцесс, стриктура или недержание кала, что резко снижает качество жизни пациентов. Перед лечением (медикаментозным или хирургическим) БК важно провести адекватную систематизацию, правильное анатомическое описание и диагностику перианальных поражений, так как от этого зависит тактика лечения.

Хотя в 1932 г. В. Stohn сообщил о том, что, как правило, у больных БК возникают стриктуры и свищи, перианальные свищи в его публикации упомянуты не были. Первым исследователем данной проблемы стал А. Bissell, который несколько лет спустя описал связь между «региональным энтеритом» и перианальной БК. В настоящее время перианальные поражения считаются инвалидизирующими проявлениями БК. Они наблюдаются у 25-80% пациентов и даже могут на несколько лет предшествовать абдоминальным симптомам.

При наличии активной абдоминальной БК перианальные поражения могут являться непосредственным продолжением дистального колита или локализоваться на расстоянии от другого пораженного сегмента ЖКТ. Тем не менее более дистальная локализация БК в толстой кишке чаще сопровождается перианальными проявлениями.

Обычно у каждого второго пациента с БК наблюдается спонтанное разрешение поверхностных первичных перианальных поражений (трещин и язв). Однако пенетрирующая форма заболевания может осложниться развитием вторичных поражений — абсцессов, свищей и стриктур. У части пациентов это может привести к постепенной деструкции анального сфинктера и недержанию кала. Со временем таким больным нередко требуется резекция прямой кишки.

## Классификация перианальной БК

Существует широкий диапазон перианальных проявлений у больных БК. Они включают разрастания кожи и геморрой, трещины, язвы, абсцессы, свищи, стеноз или рак. Первичные поражения представлены трещинами и кавитационными (с образованием полости) перианальными язвами. Вторичные поражения (осложнения) включают глубоко расположенные абсцессы, свищи и стриктуры.

## Геморрой и разрастания кожи

У больных БК геморрой наблюдается достаточно редко. В ретроспективном исследовании показано, что хирургическое лечение симптоматического геморроя у больных БК приводило к осложнениям (стенозу ануса и отсутствию заживления) практически в каждом втором случае. Кроме того, каждому третьему больному требовалась резекция прямой кишки (как непосредственный исход этих осложнений). Таким образом, геморрой у больных БК должен

лечиться только консервативно. Небольшие разрастания кожи вокруг ануса обычно бессимптомны. Однако при их воспалении и появлении отека они также могут вызывать проблемы.

## Трещины

На трещины приходится 20-30% всех анальных поражений. Как правило, трещины у пациентов с БК обширны и имеют подрывные (нависающие) края. Они часто находятся сзади, но по локализации могут также быть латеральными и множественными. В дальнейшем трещины могут приводить к формированию абсцесса или свища. Когда присутствуют боль и лихорадка, особенно настороженным нужно быть в отношении сепсиса и абсцесса, лежащего в его основе. Большинству пациентов помогает местное лечение (нитратная мазь). При трещинах у больных БК следует избегать сфинктеротомии.

## Стриктура ануса и рак

У пациентов с БК может сформироваться стеноз заднего прохода, в основном как осложнение и исход воспаления дистального отдела прямой кишки и рецидивирующих анальных трещин. Стеноз не всегда проявляется клинически, так как у большинства пациентов наблюдается частый жидкий стул. В случае стриктуры заднего прохода обычно успешным вмешательством является дилатация.

При тяжелой хронической перианальной БК, так же как и при тяжелой проктите Крона, существует повышенный риск ректального и анального рака. В проспективном (1987-2000) популяционном исследовании в Швеции у 335 пациентов с БК в течение 13 лет диагностирован ректальный или анальный рак. Лечение анального рака у больных БК было аналогичным таковому в случае спорадического рака, но в зависимости от протяженности и длительности абдоминальной БК добавлена полная или частичная колэктомия. Кроме того, прогноз заболевания часто был плохим из-за запущенной стадии рака на момент постановки диагноза. В этом исследовании авторы определили шесть групп риска по анальному раку, в которые вошли пациенты, страдающие БК более 15 лет и нуждающиеся в ежегодном наблюдении.

Группы формировались на основании следующих признаков:

- обширное (высокое) по протяженности снизу вверх поражение, включая тотальный колит Крона;
- хроническая тяжелая аноректальная болезнь;
- наличие остатка прямой кишки;
- наличие стриктуры;
- наличие сегментов с обходным анастомозом;
- наличие первичного склерозирующего холангита.

## Абсцесс и свищи

Процесс формирования перианальных свищей полностью не ясен. Согласно одной из существующих теорий, свищ формируется в результате постепенной пенетрации глубокой ректальной кавитационной язвы, по другой теории причиной образования свищей являются криптиты, пенетрирующие в межсфинктерное пространство. Популяционные исследования

в Графстве Олмстед (США, Миннесота) показали, что спустя 20 лет примерно у 50% пациентов с БК наблюдается формирование свищей, большинство из которых — перианальные. Нередко таким пациентам требуется хирургическое лечение. Наличие свищей всегда должно предупреждать врача о возможном существовании у пациента абсцесса. Чем более сложными являются свищевые ходы, тем выше риск абсцедирования. При этом симптомы включают классическую тетраду: покраснение, местное повышение температуры, болезненность и отек.

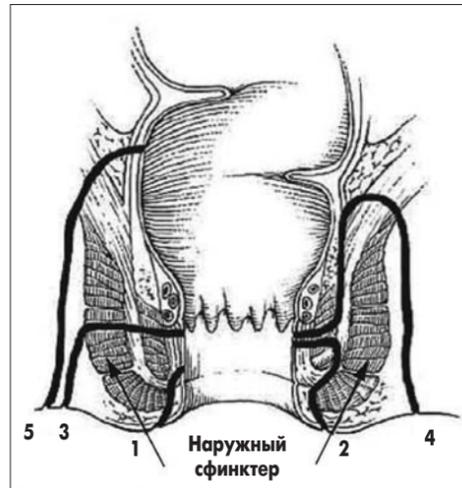
Перианальные свищи имеют 12,0% пациентов при изолированном поражении подвздошной кишки, 15,0% — при илеоколите, 41,0% — при поражении ободочной кишки и отсутствии поражения прямой кишки и 92% — при поражении ободочной кишки с вовлечением прямой кишки.

Существует несколько классификаций перианальных свищей. Самая простая предусматривает использование в качестве ориентира зубчатую линию, которая располагается обычно посередине внутреннего анального сфинктера. Эта линия отделяет призматический и переходный эпителий прямой кишки от плоского эпителия заднего прохода. В пределах зубчатой линии лежат анальные крипты с расположенными в их основании анальными железами. По этому признаку свищи классифицируют как высокие (выше зубчатой линии) и низкие (ниже зубчатой линии).

Наиболее известна и часто применяемая анатомическая классификация А.С. Parks. Впервые она была опубликована в 1976 г. и основана на нормальной анатомии мышц тазового дна. Классификация свищей базируется на их локализации относительно наружного анального сфинктера: поверхностные (ниже внутреннего и наружного анальных сфинктеров), меж-, интра-, транс-, надсупра- или экстрасфинктерные (рис. 1).

Согласно классификации, предложенной недавно Американской ассоциацией гастроэнтерологов, выделяют простые и сложные свищи (табл. 1).

Простыми являются поверхностные, низкие трансфинктерные свищи, имеющие единственное наружное выходное



Примечание. 1 — поверхностный; 2 — межсфинктерный; 3 — трансфинктерный; 4 — надсфинктерный; 5 — экстрасфинктерный. Свищевые ходы выделены жирной линией

Рис. 1. Анатомическая классификация перианальных свищей

отверстие, безболезненные (отсутствуют признаки абсцесса), неректовагинальные; аноректальная стриктура отсутствует. К сложным относят высокие интра- и трансфинктерные свищи, эктра-, супрасфинктерные свищи, свищи с множественными наружными отверстиями, с признаками абсцедирования, ректовагинальные свищи; может развиваться аноректальная стриктура. Кроме того, для верификации простых или сложных свищей необходимо эндоскопическое исследование с целью обнаружения макроскопического воспаления. Наличие такого воспаления позволяет причислить свищ к категории сложного.

## Диагностика перианальных свищей и ее значение для выбора стратегии лечения

Методы диагностики и варианты лечения перианальной БК постоянно совершенствуются. Диагностический подход является критическим аспектом в лечении перианальных свищей при БК, поскольку полученные данные влияют на стратегию лечения. Оно зависит от их локализации, тяжести и сложности, а также от наличия или отсутствия активного воспаления в дистальном отделе толстой кишки. Кроме того, должны быть приняты во внимание функция сфинктера, сопутствующая патология и активность абдоминальной болезни. Важно, что медикаментозная или хирургическая стратегия лечения не должна влиять на диагностический подход: технические приемы, разработанные для определения анатомического расположения свищей, считаются обязательными.

Поскольку наличие сопутствующего воспаления ректосигмоидного отдела имеет и прогностическую, и терапевтическую значимость, при первоначальной оценке следует проводить проктосигмоидоскопию. Кроме того, воспаление в пораженном сегменте кишки определяет необходимость комбинировать медикаментозную терапию с хирургическим дренажем, поэтому эндоскопию лучше всего комбинировать с определением анатомической локализации свищевого хода. Таким образом, проводится физикальный и эндоскопический осмотр для определения сопутствующей перианальной патологии, локализации свища относительно зубчатой линии, уточнения его анатомической локализации относительно сфинктера и наличия перианального воспаления. После этого свищ может быть отнесен к категории простого или сложного, что определяет тактику лечения.

В 1995 г. для подсчета активности перианальных свищей был разработан индекс активности перианальной болезни Крона (PCDAI — Perianal Crohn's Disease Activity Index; табл. 2), отражающий пять признаков перианальной БК, каждый из которых имеет градацию от 0 до 4 баллов. В последующем этот индекс использовался в нескольких проспективных исследованиях.

В последнее время с появлением биологической терапии, например инфликсимаба, в исследованиях использовались клинические критерии ответа на терапию. Клиническим ответом считается уменьшение на 50% или более количества отделяемого из свищей, по крайней мере,

Таблица 1. Различия между простыми и сложными свищами

Характеристики	Простой свищ	Сложный свищ
Анатомическое положение	Низкий (см. текст)	Высокий
Внешнее отверстие	Единичное	Может быть множественным
Флуктуация	Никогда	Может присутствовать
Прямокишечно-влагалищный свищ	Никогда	Может присутствовать
Стриктура	Никогда	Может присутствовать

Таблиця 2. Индекс активности перианальной болезни Крона (PCDAI)

Признак	Баллы	Характеристика признака
Отделяемое	0	Отсутствие отделяемого
	1	Минимальное выделение слизи
	2	Умеренное слизистое или гнойное отделяемое
	3	Значительное отделяемое
	4	Макроскопически заметное присутствие кала
Боль и ограничение деятельности	0	Отсутствие ограничения деятельности
	1	Небольшой дискомфорт, отсутствие ограничения
	2	Умеренный дискомфорт, некоторое ограничение активности
	3	Значительный дискомфорт, значительное ограничение
	4	Сильная боль, строгое ограничение
Ограничение сексуальной активности	0	Отсутствие ограничения сексуальной активности
	1	Незначительное ограничение сексуальной активности
	2	Умеренное лимитирование сексуальной активности
	3	Значительное ограничение сексуальной активности
	4	Невозможность заниматься сексом
Тип перианальных поражений	0	Отсутствие перианальных поражений и разрастаний кожи
	1	Анальная трещина или разрыв слизистой
	2	<3 перианальных свищей
	3	>3 перианальных свищей
	4	Свищевое изъязвление анального сфинктера со значительным подрывом кожи
Степень уплотнения (индурации)	0	Отсутствие уплотнения
	1	Минимальное уплотнение
	2	Умеренное уплотнение
	3	Значительное уплотнение
	4	Явная флуктуация или абсцесс
Сумма		

на протяжении двух последовательных визитов пациента, тогда как клинической ремиссией – полное прекращение дренажа, несмотря на легкое надавливание, по меньшей мере, на двух последовательных визитах.

Однако эти клинические критерии ответа на лечение, особенно если оценивается эффект биологической терапии, оказываются неточными. Несмотря на клиническое выздоровление и даже закрытие наружного отверстия свища, остаточные внутренние ходы сохраняются намного дольше и могут визуализироваться, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), даже когда на основании клинических данных ответ был оценен как ремиссия.

В одном проведенном исследовании показано, что пальцевое исследование прямой кишки не обеспечивает высокой точности при определении анатомических особенностей свища и имеет диагностическую ценность только в 62% случаев. Для полного описания свищей и оценки свищевых ходов помимо квалифицированного обследования под анестезией часто необходима дополнительная визуализация (МРТ) или эндоанальное ультразвуковое исследование (УЗИ). При сравнении методов диагностики в проспективном слепом исследовании точность всех трех методик превышала 85% (табл. 3). При объединении любых двух исследований точность достигала даже 100%.

Поэтому оптимальные результаты в диагностике перианальной БК, особенно свищей, дает комбинация двух любых из этих трех методов. Обследование под анестезией является самым чувствительным методом с точностью до 90%. Его преимущество заключается в том, что оно при необходимости позволяет одновременно провести хирургическое вмешательство. Однако

обследование под анестезией считают золотым стандартом только в руках опытного хирурга. Аноректальное ультразвуковое исследование также требует опыта, имеет технические ограничения и может быть трудно выполнимо или невозможно из-за местных осложнений (абсцесса или стеноза). Фистулографию для оценки перианальной БК проводить не рекомендуется.

Ошибочная диагностика, недостаточная оценка сложности свища и наличие сопутствующей патологии в процессе диагностики приводят к плохим результатам лечения: рецидивированию свища, абсцедированию или прогрессированию простого свища в сложный.

#### Лечение перианальной болезни Крона Медикаментозная терапия

Не только диагностика, но и лечение перианальной БК осуществляется объединенными усилиями гастроэнтерологов и хирургов-проктологов. При первичных перианальных поражениях и простых свищах возможна только медикаментозная терапия, состоящая из антибиотиков и иммуномодуляторов. При рефрактерном течении или наличии воспаления к лечению должен быть добавлен инфликсимаб. Если верифицированы вторичные перианальные поражения – абсцесс, сложный свищ, необходим осмотр хирурга-проктолога с тем, чтобы определить показания к хирургическому лечению. В этой ситуации медикаментозная терапия, помимо антибиотиков и иммуномодуляторов, должна начинаться с биологической терапии, например с инфликсимаба.

Прогноз у пациентов со сложными свищами и анальной стриктурой более тяжелый, чем у больных, имеющих трещины и простые низкие свищи. Как правило, во всех случаях одновременно с перианальными поражениями необходимо проводить лечение активной абдоминальной болезни. Лечение перианальной БК с доказанной эффективностью представлено антибиотиками, иммуномодуляторами и биологической терапией.

**Антибиотики.** Основой терапии БК, в том числе при перианальных поражениях, являются метронидазол и цiproфлоксацин. Однако, несмотря на их широкое использование, контролируемые исследования, посвященные эффективности их применения при перианальной БК, отсутствуют. Опубликованные данные состоят из

серии случаев и отдельных сообщений. Показано, что терапия перианальной БК метронидазолом в дозе 20 мг/кг/сут приводит к полному заживлению свищей у 56% пациентов, кроме того, у всех больных наблюдался положительный клинический ответ в виде уменьшения болевых ощущений. Однако при снижении дозы препарата симптомы возобновлялись. Кроме того, прекращение антибиотикотерапии приводило к рецидиву свища. В среднем клинический ответ проявлялся после 6-8 недель терапии.

В проспективном открытом контролируемом исследовании пациентам с наличием свищей при перианальной БК в качестве моста к иммуносупрессивной терапии азатиоприном были предложены антибиотики. Больные получали или метронидазол, или цiproфлоксацин в течение 8 недель. Пациенты были разделены на три группы: 1-я – получала только антибиотики, во 2-й – после 8 недель терапии был добавлен азатиоприн (2,0-2,5 мг/кг/сут) и в 3-й – азатиоприн был добавлен в начале исследования. На 8-й неделе у 50% пациентов был верифицирован ответ на антибиотикотерапию. Не отмечено никаких статистических различий в раннем ответе среди тех, кто получал сопутствующую иммуносупрессивную терапию с начала исследования, и тех, кто не получал ее (41 против 54%). Однако на 20-й неделе у тех пациентов, которые получали поддерживающую терапию азатиоприном после прекращения антибиотикотерапии, выявлен лучший ответ, чем у тех, кто его не получал (48 против 15%). Антибиотики эффективно купируют симптомы болезни, но редко приводят к полному заживлению. Как правило, после отмены препаратов наступает обострение. Средняя рекомендуемая доза метронидазола составляет 750-1500 мг/сут. Побочные эффекты включают: металлический привкус, глоссит, тошноту и нейропатию. Прием препарата должен быть прекращен при любых проявлениях нейропатии. Терапия обычно продолжается в течение 3-4 месяцев.

Средняя рекомендуемая доза цiproфлоксацина – 500-1000 мг/сут. Могут возникать такие побочные эффекты, как головная боль, диарея, тошнота и аллергические высыпания. Сроки лечения обычно идентичны таковым при применении метронидазола.

**Азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП).** Проведено пять контролируемых исследований эффективности использования азатиоприна и 6-МП при лечении БК. Однако ни в одном из них в качестве основной конечной точки не использовался клинический ответ со стороны свищей. Результаты этих пяти исследований были опубликованы в виде метаанализа, в котором закрытие перианальных свищей оценивалось в качестве вторичного конечного результата. Всего в исследованиях принимали участие 70 пациентов. Свищи закрылись у 54% больных, получавших азатиоприн в дозе 2,0-3,0 мг/кг/сут или 6-МП в дозе 1,5 мг/кг/сут, по сравнению с 21% в группе контроля. Отмечены такие побочные эффекты, как лейкопения, аллергические реакции, инфекция, панкреатит, лекарственный гепатит и лимфома. В связи с этим в процессе лечения необходимо регулярно контролировать число лейкоцитов и уровни аминотрансфераз.

Циклоспорин способен выборочно блокировать Т-хелперы и цитотоксичные лимфоциты через подавление транскрипции интерлейкина-2. Проведено 10 неконтролируемых исследований с использованием внутривенного циклоспорина при перианальной БК с участием 64 пациентов. В этих исследованиях суммарный первоначальный ответ был равен 83%. В среднем пациенты получали циклоспорин в дозе 4 мг/кг/сут внутривенно. В одном исследовании больные, у которых был верифицирован клинический ответ, переведены на пероральный прием циклоспорина в дозе 8 мг/кг/сут. При внутривенном введении циклоспорина клинический ответ отмечен практически через неделю,

но после перехода на пероральный прием или отмены препарата у большинства пациентов наблюдалось обострение. Учитывая эти результаты, клиницисты обычно используют внутривенное введение циклоспорина для индукции быстрого закрытия перианальных свищей, а перорально назначают циклоспорин в качестве перехода к другой иммуносупрессивной терапии, например азатиоприну или 6-МП.

Доза при внутривенном введении циклоспорина составляет 4 мг/кг/сут. Если ответ достигнут в течение недели, пациентов переводят на пероральный прием препарата. Связанные с приемом циклоспорина побочные эффекты включают почечную недостаточность, гирсутизм, артериальную гипертензию, парестезии, головную боль, эпилептички, тремор, гиперплазию десен, гепатотоксический эффект и повышенный риск инфекции.

**Такролимус.** Механизм действия такролимуса подобен таковому циклоспорина, но его преимущество заключается в том, что препарат хорошо абсорбируется даже пораженной слизистой оболочкой тонкой кишки. Опубликованы результаты трех серий случаев и одного плацебо-контролируемого исследования эффективности перорального приема такролимуса пациентами со свищевой формой БК. В плацебо-контролируемом исследовании пациенты в течение 10 недель получали такролимус в дозе 0,20 мг/кг/сут или плацебо. У 43% пациентов, принимавших такролимус, наблюдалась положительная динамика по сравнению с 8% в группе плацебо. Ремиссия отмечена у 10% больных, получавших такролимус, по сравнению с 8% пациентов из группы плацебо.

При приеме такролимуса отмечены: головная боль, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, бессонница, судороги в нижних конечностях, парестезии и тремор, причем побочные эффекты были дозозависимыми. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной рекомендуемой дозы препарата.

Метотрексат используется в качестве препарата третьей линии для лечения больных абдоминальной формой БК (в отсутствие эффекта или непереносимости азатиоприна или 6-МП). Метотрексат также используется для лечения пациентов с перианальной БК. Одно неконтролируемое исследование было посвящено оценке эффективности применения метотрексата при свищевой форме БК. При ретроспективном анализе из 16 пациентов с перианальной БК, получавших метотрексат, у 4 (25%) отмечено полное закрытие свищей, а у 5 (31%) – частичное. Необходимы дальнейшие исследования, прежде чем метотрексат может быть рекомендован для лечения перианальной БК.

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли. Он явился первым представителем биологической терапии, используемым в рандомизированных контролируемых исследованиях, который оказался эффективным при лечении перианальных свищей и поддержании эффекта в течение года. При лечении простых или сложных перианальных свищей инфузии препарата в дозе 5 мг/кг на 0, 2-й и 6-й неделях в 17 (55%) случаях из 31 приводили к полному закрытию свищей (прекращение дренажа после двух посещений с интервалом в один месяц).

Результаты исследования ACCENT II подтвердили этот первоначальный ответ: полное закрытие свищей отмечено у 195 (69%) из 306 пациентов в течение 14 недель. Пациенты, ответившие на лечение инфликсимабом, рандомизированы в две группы, одна из которых получала препарат в дозе 5 мг/кг, другая – плацебо каждые 8 недель. На 54-й неделе у 33 (36%) из 91 пациента, получавших инфликсимаб, наблюдалось полное закрытие свища по сравнению с 19 (19%) из 98 пациентов, получавших плацебо (p=0,009). При клиническом обследовании ответ, определявшийся

Продолжение на стр. 68.

Таблиця 3. Диагностика перианальных свищей при БК	
Методы	Точность, %
Обследование под анестезией	91 (95% ДИ 75-98%)
Эндоанальная ультрасонография	91 (95% ДИ 75-98%)
МРТ	87 (95% ДИ 69-96%)
Комбинация двух методов	100

О.Б. Шукина, Е.А. Маркова, Медицинская академия последипломного образования, г. Санкт-Петербург

## Перианальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия

Продолжение. Начало на стр. 66.

как более 50% закрытие свищей, выявлен у 46% пациентов, получавших инфликсимаб (23% – при инфузии плацебо;  $p=0,01$ ). Было также показано, что поддерживающая терапия инфликсимабом уменьшает число госпитализаций и оперативных вмешательств. В последующем этот эффект подтвержден в клинической практике в ходе нескольких неконтролируемых исследований.

В клинических исследованиях на 0, 2-й и 6-й неделях показано, что наиболее эффективной для индукционной терапии оказалась доза 5 мг/кг. Поддерживающая терапия может быть продолжена в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель. Доза препарата может быть увеличена до 10 мг/кг, если утрачивается ответ на терапию более низкой дозой. Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих инфликсимаб, включают инфузионные реакции, развитие инфекционных болезней, в том числе туберкулеза, замедленные реакции гиперчувствительности, появление антител к инфликсимабу, формирование антител к двуспиральной ДНК и (в редких случаях) вызванную препаратом волчанку.

### Нехирургическое лечение

В неконтролируемых исследованиях, а также в отдельных клинических случаях сообщалось о лечении, включающем диетотерапию, полное парентеральное питание, микофенолат мофетил, талидомид, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и гипербарическую оксигенацию, как об эффективном в терапии при перианальной БК. Однако какие-либо контролируемые исследования отсутствуют. Поэтому их применение не может быть рекомендовано в настоящее время.

эндоскопическим исследованием для оценки макроскопического воспаления. Если выявлено наличие свища и возникают подозрения, что он может быть сложным, должен быть приглашен хирург-колопроктолог, чтобы провести обследование под анестезией. Оно может быть проведено вместе с эндо-УЗИ или МРТ, чтобы определить точную анатомию патологических изменений. На основании данных диагностики определяют простые свищи без ректального воспаления, простые свищи с ректальным воспалением и сложные свищи. Медикаментозная терапия может быть начата, как только определены протяженность БК и тип перианальных поражений.

С позиций медикаментозной терапии пациентов с простыми перианальными свищами без воспаления прямой кишки нужно лечить комбинацией антибиотиков и иммуномодуляторов, например азатиоприно или 6-МП. Если через 8 недель какая-либо положительная динамика отсутствует, пациенты должны получать такое же лечение, как при сложном свище, и обязательно должен быть проведен осмотр хирургом-проктологом. В случае рефрактерного течения перианальной БК может быть добавлена терапия инфликсимабом.

Если перианальное поражение осложнено воспалением, в самом начале должна проводиться расширенная медикаментозная терапия, состоящая из антибиотиков, иммуномодуляторов и инфликсимаба. В отсутствие положительной динамики лечение должно быть таким же, как при сложном свище, включая осмотр хирургом-проктологом.

Пациенты со сложными перианальными свищами до начала терапии должны быть осмотрены хирургом. Считается, что лечение может быть начато с комбинации

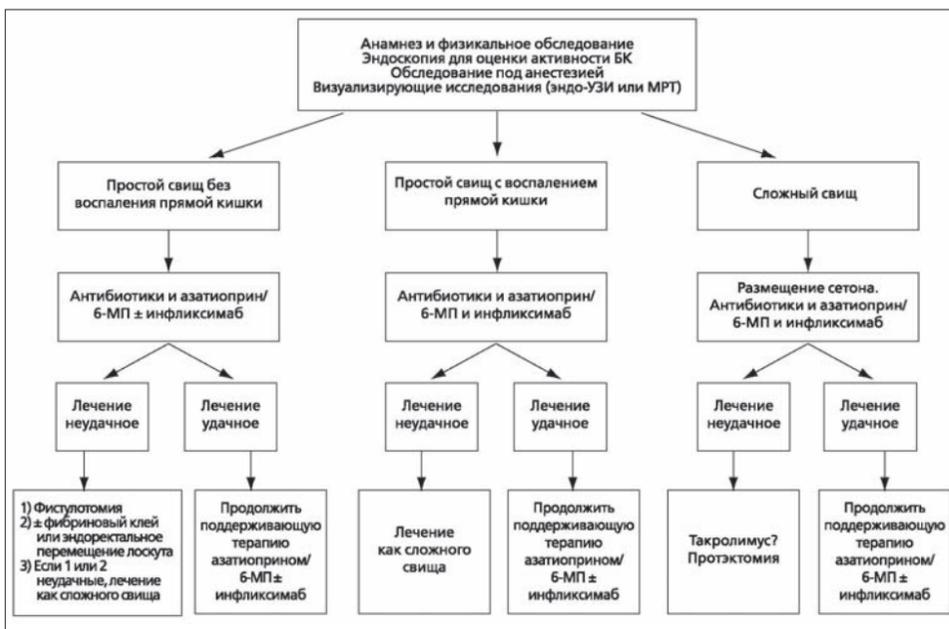


Рис. 2. Алгоритм лечения перианальных свищей при болезни Крона

### Значение хирургического лечения

Исследования показали, что совместное наблюдение пациентов с БК гастроэнтерологом и хирургом-проктологом обеспечивает лучший результат их лечения. В данной статье мы не останавливаемся на хирургических подходах, таких как осмотр под анестезией, осуществление дренажа и др. Однако значение хирургического лечения в сложных клинических случаях перианальной БК невозможно переоценить.

### Алгоритм лечения перианальной БК

Предыдущее обсуждение и рекомендации относительно лечения перианальной БК могут быть представлены в виде алгоритма (рис. 2). Вначале у пациента собирается полный анамнез и проводится физикальное обследование. Это сопровождается

антибиотиков, иммуномодуляторов с инфликсимабом – подход Top Down. Если данная медикаментозная терапия неудачна, может быть рекомендовано лечение, которое изучается в клинических исследованиях (например, адалимумаб, такролимус или циклоспорин).

Диагностика и лечение пациентов с перианальной БК должны проводиться в оснащенных специализированных центрах совместными усилиями специалистов – гастроэнтерологов и хирургов-колопроктологов.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении.

«Фарматека», № 13, 2008 г.

## Новости



Applied and Environmental Microbiology

### Пути передачи инфекции *Helicobacter pylori*

Основные пути передачи инфекции *H. pylori* до настоящего времени не были достоверно установлены. В нескольких сообщениях указывали на обнаружение ДНК этого микроорганизма в питьевой воде и из источников в окружающей среде, что могло свидетельствовать в пользу водного пути передачи. Чтобы проверить этот факт, исследовательская команда проанализировала питьевую воду, воду из озера и сточные воды в районе г. Дакка в Бангладеше. Для этого были специально разработаны два теста на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые дают информацию о наличии микроорганизма в воде в режиме реального времени. Чувствительность методов позволяла определить *H. pylori* в воде при наличии уже 250 геномов бактерии в одном образце. Было отобрано 75 образцов питьевой воды и из источников в окружающей среде, а также 21 образец биопленки с поверхности естественных водоемов.

Авторы не обнаружили присутствия *H. pylori* в отобранных образцах воды, хотя при помощи предложенных методов удалось обнаружить другие патогенные микроорганизмы (энтеротоксигенные штаммы *E. coli* и *Vibrio cholerae*). Было проведено несколько серий контрольных экспериментов, чтобы исключить влияние различных факторов и вероятность ложных результатов.

Таким образом, авторы считают, что *H. pylori* не передается водным путем. Исследователи также проанализировали рвотные и каловые массы пациентов, больных острыми гастроэнтеритами, и обнаружили большое количество *H. pylori*. Поэтому они считают, что микроорганизм передается через рвотные массы и, возможно, фекалии.

A. Janson et al. Applied and Environmental Microbiology, May 2009, p. 3039-3044, Vol. 75, No. 10



### Недиагностированная целиакия распространяется

Динамика распространенности и отдаленный прогноз недиагностированной целиакии долгое время оставался неясным. Авторами недавно завершившегося исследования были изучены данные аспекты.

В исследование были включены 9133 здоровых молодых человека, служивших на базе военно-воздушных сил США в Уоррене (образцы сыворотки были отобраны в период с 1948 по 1954 год), и 12 768 участников проводившихся недавно в Олмстеде (Миннесота, США) двух когортных исследований. Обе группы лиц были сопоставимы по гендерным характеристикам, были одного года рождения ( $n=5558$ ) или возраста при отборе проб ( $n=7210$ ). В образцах сыворотки определяли тканевую трансглутаминазу и (при патологии) эндомизиальные антитела. Изучали выживаемость на протяжении 45 лет в когорте служивших на базе военно-воздушных сил США и сравнивали распространенность недиагностированной целиакии в обеих популяциях.

Результаты исследования показали, что распространенность недиагностированной целиакии в когорте служивших на базе военно-воздушных сил США составляла 0,2%. У этих лиц отмечалось увеличение частоты общей смертности на протяжении 45 лет наблюдения ( $OR=3,9$ ; 95% ДИ 2,0-7,5;  $p<0,001$ ). Частота недиагностированной целиакии в современной популяции составила 0,8-0,9%, что выше, чем у служивших на базе военно-воздушных сил США, в 4-4,5 раза.

Целиакия – это не очень распространенная болезнь, однако она перестала быть редкой. Происходящие изменения в жизни человека сделали эту болезнь более распространенной. До сих пор стандартным подходом к диагностике целиакии было обследование симптомных пациентов. Симптомы целиакии достаточно изменчивы, поэтому ее легко перепутать с другим заболеванием, например с синдромом раздраженного

кишечника. По современным данным, на одного человека с диагностированной целиакией приходится 30 человек с недиагностированной. Данные исследования наводят на мысль, что заболеть можно так же активно выявлять, как, например, выявляют высокий уровень холестерина или артериальную гипертензию.

A. Rubio-Tapia et al. Gastroenterology, Vol. 137, Issue 1, Pages 373-374



### Глютеновая энтеропатия у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом

Глютеновая энтеропатия, или целиакия, – наследственное аутоиммунное заболевание, при котором употребление в пищу продуктов, содержащих глютен и ряд других белков (пшеницы, ржи, ячменя и, по-видимому, овсяных хлопьев), приводит к поражению слизистой тонкой кишки и нарушению всасывания, что проявляется поносами, вздутием и болью в животе, анемией, истощением и другими симптомами. У 5% больных целиакией афтозный стоматит может быть единственным проявлением заболевания.

Ученые обследовали 247 больных афтозным стоматитом, у которых рецидивы заболевания имели место, по крайней мере, трижды в течение последнего года. Средний возраст участников исследования составил 33 года. У всех пациентов определили уровни Ig A антиэндомизиальных антител, Ig A антител к тканевой трансглутаминазе и сывороточного Ig A. Тех, у кого результаты тестов оказались отрицательными, из исследования исключили.

Оставшимся участникам провели биопсию слизистой тонкой кишки. Диагноз целиакии ставился на основании положительных результатов серологических исследований в сочетании с патологическими признаками, выявленными при биопсии. Тем участникам, у которых обнаружилась целиакия, рекомендована аглютеновая диета.

Из 247 участников 7 человек с положительными результатами серологических реакций подверглись эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) с биопсией слизистой двенадцатиперстной кишки. Результаты ЭГДС позволили предположить целиакию у 2 участников, у остальных 5 – состояние слизистой было близко к норме. Однако данные биопсии подтвердили диагноз глютеновой энтеропатии у всех 7 испытуемых.

Средний возраст участников, которым был установлен диагноз целиакии, составил 27 лет, афтозный стоматит у них длился в среднем 4,5 года, и обычные методы его лечения (в том числе глюкокортикоиды для местного применения, тетрациклины, колхицин) у этих больных были неэффективны.

У четверых из 7 участников с диагностированной целиакией, которые строго придерживались жесткой диеты с исключением продуктов, содержащих глютен, через 6 месяцев отмечалось заметное улучшение.

Возможность глютеновой энтеропатии следует учитывать при обследовании больных афтозным стоматитом. Еще одним признаком целиакии может быть неэффективность обычных методов лечения афтозного стоматита.

R. Shakeri et al. BMC Gastroenterology 2009, 9: 44



### Использование кефира при антибиотикассоциированной диарее

Кефир, продукт брожения молока, похожий на йогурт, но содержащий другие микроорганизмы, вызывающие брожение, зачастую используется для предотвращения диареи. Чтобы оценить его эффективность при диарее, вызванной антибиотиками, было проведено двойное слепое рандомизированное исследование MILK (Measuring the Influence of Kefir).

Основу кефира составляют сбраживающие лактозу грибы (*Kluyveromyces marxianus*)