



Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника

Харитонов А.Г.¹ • Шукина О.Б.¹ • Кондрашина Э.А.¹

Харитонов Андрей Геннадьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии¹
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация.
Тел.: +7 (812) 235 10 93.
E-mail: mldruz@gmail.com

Шукина Оксана Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии¹

Кондрашина Элина Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии¹

Системные глюкокортикостероиды широко используются в терапии воспалительных заболеваний кишечника и несмотря на появление новых противовоспалительных препаратов остаются основным средством для индукции ремиссии при среднетяжелых и тяжелых формах язвенного колита и болезни Крона. Тем не менее у части пациентов наблюдается гормональная резистентность, при которой глюкокортикостероиды не оказывают ожидаемого эффекта. В статье подробно рассматриваются вопросы критериев гормональной резистентности, возможные механизмы ее формирования, включая вторичную

резистентность вследствие развития осложненных язвенного колита и болезни Крона, а также присоединения оппортунистических инфекций. Особое внимание уделяется современной терапии резистентных форм воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, гормональная резистентность, оппортунистическая инфекция

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

В последние годы перед врачами-гастроэнтерологами особенно остро стоит проблема диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит. В России, как и во всем мире, отмечается

неуклонный рост заболеваемости и распространенности ВЗК [1, 2], в общей когорте таких пациентов немалый процент приходится на тяжелые и резистентные к лечению формы.

Понятие резистентности к лечению используется в большей степени в публикациях,



посвященных язвенному колиту, при этом значение термина «резистентность», или «рефрактерность», авторы интерпретируют по-разному. Резистентность стала трактоваться широко, обозначая отсутствие ответа на ту или иную медикаментозную терапию (например, язвенный колит, резистентный к препаратам 5-аминосалициловой кислоты, или резистентная к азатиоприну болезнь Крона). Однако действующие европейские консенсусы по диагностике и лечению болезни Крона (2010) и язвенного колита (2012) четко ограничивают это понятие рамками резистентности только к системным глюкокортикостероидам (ГКС). Диагноз «гормонорезистентный язвенный колит» (так же как и «гормонорезистентная болезнь Крона») устанавливается в отсутствие ответа на терапию системными ГКС в следующих случаях:

- при сохранении симптомов активности заболевания несмотря на применение преднизолона внутрь в дозе до 0,75 мг/кг/сут в течение 4 недель, или
- в отсутствие ответа на терапию ГКС, которые вводят внутривенно в течение 4–7 суток [3, 4].

Первая ситуация в большей степени относится к амбулаторным пациентам с умеренной или высокой активностью ВЗК, у которых верификация стероидорезистентности требует госпитализации для усиления терапии (парентеральные формы ГКС, антицитокиновая терапия). Вторая – более точно описывает истинное отсутствие ответа на терапию ГКС.

Частота гормонорезистентного язвенного колита колеблется от 9 до 16% [5, 6], резистентность к ГКС отмечается у 16–20% пациентов с болезнью Крона [5, 7].

В литературе рассматриваются несколько групп факторов, имеющих, по нашему мнению, основное значение в формировании рефрактерности к ГКС. На первое место следует поставить первичную гормональную резистентность. В ее основе могут лежать некие изменения (прежде всего генетически обусловленные) в организме пациента, которые снижают или же сводят к минимуму эффективность стероидных гормонов.

Для понимания их сути рассмотрим действие ГКС на уровне клеток-мишеней. Попадая в кровоток, стероидные гормоны связываются с кортико-стероидсвязывающим глобулином и в меньшей степени – с альбумином [8]. Достигнув клеток-мишеней, ГКС проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют с цитозольным рецептором ГКС, экспрессирующимся практически во всех клетках организма. Стероидные гормоны

реализуют свой эффект по следующему механизму: образующийся комплекс «гормон – рецептор» способен проникать в ядро клетки и связываться с участками ДНК, расположенными в промоторном участке стероидотвечающего гена. Этот комплекс взаимодействует с различными факторами транскрипции, или ядерными факторами (например, ядерный фактор NF-κB), являющимися естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении (гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии и др.) [9].

Феномен первичной гормональной резистентности при хронических воспалительных заболеваниях (в том числе ВЗК) остается неразгаданным. Обсуждаются следующие возможные механизмы [10]:

- дисфункция ГКС-рецепторов. Нарушение функции/активности ГКС-рецепторов связывают с полиморфными вариантами гена *NR3C1* (наиболее активно изучаются полиморфизмы TthIII (rs10052957), ER22/23EK (rs6189/rs6190), N363S (rs6195), BclI (rs41423247) и GR-9β);
- снижение активности комплекса ГКС/ГКС-рецептор;
- дисфункция ядерных факторов транспортировки. Так, импортин-13 способствует проникновению комплекса ГКС/ГКС-рецептор через ядерную мембрану, а полиморфизмы кодирующего его гена снижают активность импортина-13;
- изменение транспортировки и метаболизма ГКС. В частности, показана роль полиморфных вариантов гена множественной лекарственной резистентности (MDR), изменяющих активность «лекарственной помпы», расположенной в клеточной мембране и участвующей в транспортировке и выведении лекарств (в том числе ГКС) из клетки.

Несомненно, существуют и другие причины первичной гормонорезистентности, однако все они требуют тщательного изучения и установления их клинической значимости при ВЗК.

Вторичная гормональная резистентность может быть многофакторной, поэтому без должного внимания к ее причинам применение даже самых современных средств терапии не всегда оказывается эффективным. Одной из причин вторичной гормонорезистентности считается назначение низких доз ГКС, недостаточных для подавления воспаления при высокой активности язвенного колита и болезни Крона. Согласно рекомендациям экспертов Европейского общества

по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation – ECCO), эффективная доза системных стероидов должна составлять 0,75–1 мг/кг/сут [11, 12]. При этом указывается, что рекомендуемые дозы стероидов не базируются на результатах рандомизированных клинических испытаний. Более того, исследования оценки зависимости «доза – эффект» при ВЗК вообще не проводились [13, 14]. Еще в 1962 г. при сопоставлении эффективности различных доз преднизолона (20, 40 и 60 мг) J.H. Varon продемонстрировал схожий терапевтический эффект доз 40 и 60 мг, в то время как эффективность дозы 20 мг была значительно ниже [15].

Отдельно стоит отметить проблему эквивалентности доз пероральных и внутривенных форм ГКС. Известно, что назначение ГКС внутривенно несколько увеличивает их биодоступность (согласно инструкции по медицинскому применению препарата преднизолон, биодоступность его пероральной формы составляет 70–90%, а парентеральных форм приближается к 100%). Возможно, именно поэтому Европейские консенсусы по диагностике и лечению болезни Крона (2010) и язвенного колита (2012) в качестве одной из опций терапии при рефрактерности к пероральным стероидам предлагают рассмотреть перевод пациента на парентеральное введение ГКС [11, 12]. При этом рекомендации по общей суточной дозе стероидных гормонов остаются прежними независимо от пути введения (0,75–1 мг/кг). В нашей стране традиционно считалось, что при переводе больного с перорального на внутривенный путь введения ГКС необходимо выполнить пересчет дозы в сторону ее увеличения. Однако подходы авторов различались, и кратность увеличения дозы для парентеральных стероидов варьировала от 3 до 6. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона предлагают при тяжелой атаке заболевания применять высокие дозы преднизолона – 2 мг/кг/сут, сохраняя при среднетяжелой атаке дозу в 1 мг/кг/сут [16, 17].

Не исключено, что именно изначально низкая доза внутривенных ГКС при тяжелых атаках язвенного колита стала причиной высокой потребности в колэктомии (30% и более) в Европе и Северной Америке [18, 19]. Для подтверждения или опровержения этого предположения необходимо проведение рандомизированных клинических исследований.

Не менее важной причиной формирования вторичной гормональной резистентности выступает оппортунистическая инфекция. Она

представляет собой заболевание, вызванное микроорганизмами, которые в обычных условиях мало патогенны, но при развитии аутоиммунного заболевания или на фоне иммуносупрессивной терапии инфекция становится клинически значимой. Пациенты с ВЗК, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют повышенный риск присоединения/активации оппортунистической инфекции. Особенно он высок в случае одновременного назначения нескольких иммуносупрессоров [20].

Европейским консенсусом по диагностике и лечению оппортунистических инфекций (2014) рассматриваются возбудители инфекций, которые могут снижать эффективность терапии ВЗК: цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile* [20].

Одним из важнейших возбудителей, способных вызывать вторичную гормональную резистентность, является ЦМВ. Большинство случаев первичного инфицирования этим возбудителем протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, при этом следует отметить широкую распространенность ЦМВ по всему миру (до 30–100% инфицированных в зависимости от региона и популяции). Активная цитомегаловирусная инфекция нередко протекает в форме цитомегаловирусного мононуклеоза, однако может поражать любой орган [21]. После первичного заражения ЦМВ может сохраняться в тканях (в том числе в слизистой оболочке кишечника) в латентном состоянии. Применение иммуносупрессивной терапии при ВЗК и само наличие язвенного колита или болезни Крона могут быть факторами риска активации цитомегаловирусной инфекции с манифестацией в виде клинически значимого цитомегаловирусного колита [22]. В целом при ВЗК ЦМВ выявляется в 10–43% случаев, а при рефрактерном к стероидным гормонам язвенном колите – в 20–67% [23, 24]. Определение ЦМВ не считается обязательным в случае первичного диагноза ВЗК перед началом иммуносупрессивной терапии и должно проводиться только в случае рефрактерности к системным ГКС [20].

Другие возбудители семейства *Herpesviridae* (вирус Эпштейна – Барр, вирус простого герпеса) Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК (2014) не рассматривает в качестве фактора резистентности к ГКС, тем не менее они могут служить причиной снижения ответа на базисную терапию и отсутствия ремиссии ВЗК [20].



C. difficile – граммотрицательная спорообразующая бактерия, клиническая значимость которой варьирует от бессимптомного носительства до развития фульминантного колита. Патогенность возбудителя определяется продукцией токсинов А (энтеротоксин) и В (цитотоксин). Известно, что инфекция *C. difficile* выявляется почти у 5% больных с ВЗК [25]. Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистических инфекций (2014) выделяет язвенный колит и болезнь Крона в качестве независимых факторов риска развития *C. difficile*-ассоциированных заболеваний. Помимо этого активация возбудителя (споры которого в норме транзитом проходят через желудочно-кишечный тракт) может отмечаться в случае назначения таких препаратов для лечения ВЗК, как антибиотики, иммуносупрессоры, ГКС [25, 26]. Европейские эксперты рекомендуют проводить обследование для исключения инфекции, вызванной *C. difficile*, при каждом эпизоде обострения ВЗК с толстокишечной локализацией, а также в отсутствие ответа на базисную терапию. В качестве методов диагностики предлагается использовать иммуноферментный анализ или (как более чувствительный и специфичный метод) полимеразную цепную реакцию (ПЦР) кала для определения токсинов А и В *C. difficile*.

Важно также помнить о возможности развития туберкулеза (в том числе внелегочного) у пациентов с ВЗК, особенно на фоне терапии иммуносупрессорами и препаратами – антагонистами фактора некроза опухоли [20, 27]. При этом клиническая картина может напоминать обострение ВЗК, но терапия ГКС практически всегда оказывается малоэффективной.

В качестве еще одной причины неэффективности ГКС следует выделить развитие хирургических осложнений ВЗК – токсической дилатации (токсический мегаколон) и перфорации толстой кишки при ВЗК, формирование свищей, стриктур, абсцессов, инфильтратов при болезни Крона.

Частота токсической дилатации кишки в среднем составляет 5% от общего числа пациентов, госпитализированных в связи с тяжелой атакой язвенного колита [28]. Это осложнение определяется как расширение всей ободочной кишки или ее сегмента, сопровождающееся признаками интоксикации. Провокаторами токсической дилатации при тяжелом язвенном колите могут быть метаболические нарушения (гипокалиемия, гипомagneмия), подготовка кишки к исследованию, прием противодиарейных и антихолинергических препаратов. Крайне важно своевременно выявить клинические признаки токсического

мегаколона – внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, отсутствие кишечных шумов при аускультации, а также внезапное уменьшение или исчезновение болевого синдрома и нарастание симптомов интоксикации (тахикардия, гипотония).

Объективные данные и результаты лабораторных исследований, выявляемые при этом осложнении язвенного колита, свидетельствуют о выраженной системной воспалительной активности (тахикардия, лихорадка, лейкоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов). Это может ввести врача в заблуждение относительно причины таких изменений – нередко их связывают с активностью язвенного колита. Для подтверждения токсической дилатации в большинстве случаев достаточно выполнить обзорную рентгенограмму брюшной полости. Она позволяет выявить увеличение диаметра ободочной кишки более 6 см. При неэффективности консервативного лечения в течение 24 часов показано выполнение колэктомии [11].

В случае болезни Крона частой причиной неэффективности терапии ГКС становится развитие таких осложнений, как инфильтрат, свищи, абсцессы и (реже) стриктуры. В связи с этим у всех пациентов, не отвечающих на лечение системными стероидами, показано проведение обследования, исключающего перечисленные осложнения (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза, КТ- или МРТ-энтерография).

Ниже мы приводим некоторые рекомендации по ведению пациентов с ВЗК, имеющих признаки гормональной резистентности.

1. Тщательный сбор анамнеза заболевания (эпидемиологический анамнез, уточнение характера предшествующей терапии, доз препаратов и пути их введения) позволяет исключить недостаточную дозу системных ГКС.

2. Обязательное выполнение обзорной рентгенографии органов брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости в день госпитализации для исключения осложнений ВЗК (токсический мегаколон, перфорация кишки, наличие абсцессов, инфильтрата и т.д.). При необходимости дополнительно выполняется КТ или МРТ брюшной полости, МРТ малого таза.

3. Эндоскопическое исследование толстой кишки при тяжелом обострении ВЗК целесообразно, однако не всегда возможен осмотр всей ободочной и подвздошной кишки из-за высокого

риска перфорации. Кроме того, не рекомендуется медикаментозная очистка кишечника. При тяжелом (фульминантном) обострении ВЗК достаточно выполнить ректо- или сигмоидоскопию (без предварительной подготовки) с оценкой состояния кишечника и забором биоптатов [3]. Оптимальные сроки выполнения – первые сутки госпитализации.

4. Диагностика оппортунистической инфекции позволяет исключить инфекционный фактор (ЦМВ, *C. difficile*) как возможную причину отсутствия ответа на лечение. Европейский консенсус по диагностике и лечению язвенного колита (2012) рекомендует исключить инфекцию *C. difficile* и ЦМВ в каждом случае тяжелого и рефрактерного язвенного колита [11]. По нашему мнению, с учетом рекомендаций Европейского консенсуса по диагностике и лечению оппортунистической инфекции (2014), этот подход актуален и для болезни Крона. Необходимые диагностические тесты целесообразно выполнить в первые сутки госпитализации, поскольку результаты исследования нередко приходится ждать несколько дней. Оптимальным считается исследование кала на токсины *C. difficile* А и В методом ПЦР или иммуноферментного анализа, а также определение ЦМВ методом ПЦР в крови и в биоптате слизистой оболочки кишки (взятом при ректо- или сигмоидоскопии). Следует помнить, что качественная ПЦР крови не позволяет дифференцировать активную и латентную инфекцию. Более информативным методом признана количественная ПЦР, при этом вирусемия более 1000 копий ЦМВ на 100 000 лейкоцитов свидетельствует о клинически значимой инфекции [29]. Целесообразно сочетать эту методику с ПЦР биоптатов кишки – одним из самых надежных методов верификации цитомегаловирусной инфекции, который в случае использования количественной диагностики позволяет также определить количество копий вируса (то есть разделить латентную инфекцию и клинически значимую, активную цитомегаловирусную инфекцию). В единственной опубликованной работе относительно клинически значимого количества копий ЦМВ в биоптате кишки показано, что вирусная нагрузка более 250 копий свидетельствует о цитомегаловирусном колите и может быть предиктором резистентного язвенного колита [30]. Мы в своей практике используем значения 500 копий и выше, сопоставляя полученные данные с уровнем вирусемии ЦМВ.

Реже с целью диагностики цитомегаловирусной инфекции выполняются гистологическое

(с окраской гематоксилин-эозином) и иммуногистохимическое (с использованием моноклональных антител к предданным белкам ЦМВ) исследование биоптатов кишечника. При недоступности метода ПЦР также возможно определение антител IgM к ЦМВ.

После исключения хирургической патологии, требующей экстренного или срочного оперативного вмешательства пациентам с тяжелым ВЗК, назначается терапия, основные принципы которой изложены как в Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом и болезнью Крона [16, 17], так и в Европейских консенсусах по диагностике и лечению этих заболеваний [11, 12]. Рассмотрим основные принципы гормональной и иммуносупрессивной терапии.

Лечение тяжелой атаки язвенного колита. Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом предписывают назначение высоких доз преднизолона (2 мг/кг/сут) внутривенно капельно. Европейский консенсус (2012) также рассматривает возможность использования внутривенных инфузий метилпреднизолона и гидрокортизона. Болюсное введение ГКС не имеет преимуществ перед постоянным введением, однако деление суточной дозы стероидов на несколько инфузий (до четырех) считается более эффективным [11]. При клиническом ответе через 7 дней показан перевод пациента на прием ГКС внутрь: преднизолон 1 мг/кг или метилпреднизолон 0,8 мг/кг с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю [16]. Мы придерживаемся следующей схемы снижения ГКС: 5 мг преднизолона (4 мг метилпреднизолона) 1 раз в неделю, реже – 2,5 мг преднизолона (2 мг метилпреднизолона) 1 раз в 4–5 дней до полной отмены.

С момента начала внутривенной терапии ГКС ежедневно оцениваются клиническая картина заболевания (частота стула, количество крови в нем, несколько раз в день измеряется температура тела), лабораторные показатели системного воспаления (С-реактивный белок), при необходимости – обзорный снимок брюшной полости. Пациент ежедневно обсуждается с колопроктологом.

В отсутствие эффекта от внутривенных ГКС на 3-и сутки (европейские рекомендации) или 7-е сутки (российские рекомендации, которых мы придерживаемся) диагностируется гормональная резистентность. К этому моменту должны быть исключены основные причины вторичной



рефрактерности к внутривенным стероидам и выбран режим так называемой терапии спасения.

У пациентов с язвенным колитом, которым ранее не назначались тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), возможно рассмотреть две опции терапии второй линии:

1) циклоспорин А вводится внутривенно в дозе 2–4 мг/кг/сут. Его эффективность у пациентов с язвенным колитом, рефрактерных к внутривенным ГКС, составляет 82–83% [31]. Она оценивается на 4–7-е сутки от начала лечения, и при клинико-лабораторном улучшении пациент переводится на прием препарата внутрь в дозе 2–4 мг/кг/сут. Дополнительно назначается азатиоприн в дозе 2–2,5 мг/кг/сут или 6-меркаптопурин в дозе 1,5 мг/кг на фоне терапевтической дозы стероидов с постепенной отменой последних в течение 12 недель. Циклоспорин А следует принимать внутрь до достижения терапевтической концентрации азатиоприна (в среднем в течение 3 месяцев) с последующей отменой препарата. Дальнейшая поддерживающая терапия азатиоприном в дозе 2 мг/кг проводится в течение не менее 2 лет [16]. К сожалению, узкий терапевтический спектр препарата, высокая частота побочных эффектов, необходимость контролировать его концентрацию в крови ограничивает применение циклоспорина в рамках поддерживающей терапии;

2) инфликсимаб назначается внутривенно в дозе 5 мг/кг в рамках индукционного курса на 0-, 2- и 6-й неделе [16]. Эффективность препарата при язвенном колите, резистентном к внутривенным стероидам, достигает 85% [32] и также оценивается на 4–7-е сутки. При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводится каждые 8 недель (в дозе 5 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (в дозе 2–2,5 мг/кг) или 6-меркаптопурин (в дозе 1,5 мг/кг).

Если нет ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином А, следует обсудить с колопроктологом необходимость хирургического лечения (колэктомия, колпроктэктомия).

У пациентов с язвенным колитом, у которых выявлена непереносимость или предшествующая неэффективность тиопуринов, в качестве «терапии спасения» рассматривается только инфликсимаб [16].

Лечение тяжелого обострения болезни Крона. Терапия тяжелого обострения болезни Крона любой локализации включает в себя внутривенное

введение ГКС: преднизолон или метилпреднизолон 2 мг/кг/сут (суточная доза может быть разбита на 3–4 введения) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут или метилпреднизолон 0,8 мг/кг/сут). Дополнительно назначаются иммуносупрессоры: азатиоприн (2–2,5 мг/кг), 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед подкожно или внутримышечно) [17]. В случаях крайне высокой лабораторной и эндоскопической активности болезни Крона нами с успехом применяется назначение сверхвысоких доз ГКС (например, метилпреднизолон 500 мг в сутки в течение 3 дней, затем метилпреднизолон 250 мг в сутки в течение 3–5 дней, с последующим переходом на прием препарата внутрь). У ряда пациентов такой подход позволяет достичь клинико-лабораторной ремиссии, особенно в ситуации, когда недоступна биологическая терапия.

В отсутствие ответа на терапию ГКС, при исключении описанных выше вторичных причин гормональной резистентности, рекомендуется начало антицитокиновой терапии или обсуждение вопроса хирургического лечения. Антицитокиновая терапия проводится препаратами, относящимися к группе блокаторов фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол).

Что делать в том случае, если причиной рефрактерности к стероидам стала оппортунистическая инфекция? Европейский консенсус по диагностике и лечению оппортунистической инфекции (2014) в качестве терапии первой линии цитомегаловирусной инфекции рекомендует ганцикловир, а при его непереносимости (миелотоксичность) – фоскарнет или альтернативные препараты [20]. Ганцикловир назначается внутривенно в дозе 500 мг в сутки (по 250 мг 2 раза в день) на 7–10 дней.

В период с 2013 по 2015 гг. нами были пролечены ганцикловиром 10 пациентов с ВЗК (7 – с язвенным колитом, 3 – с болезнью Крона), имеющих клинически значимую цитомегаловирусную инфекцию (количество копий вируса в крови и/или биоптате кишки более 1000) с признаками гормональной резистентности. Возобновление ответа на стероиды было получено у всех пациентов (100%), что позволяет считать данную терапию высокоэффективной. Следует отметить, что большинство пациентов отмечали значительное улучшение состояния (купирование лихорадки, уменьшение частоты

стула, снижение интенсивности абдоминальных болей) уже на 2–3-и сутки от начала лечения. Этот опыт подтверждает важность дифференциально-диагноза истинно рефрактерных случаев ВЗК с клинически значимой оппортунистической инфекцией.

После окончания внутривенного введения ганцикловира возможно выполнение контрольного ПЦР-исследования крови для подтверждения эффективности терапии. Далее препарат назначается внутрь на 2–3 недели или (в случае высокого риска реактивации ЦМВ) на более длительный срок. В качестве альтернативы возможен прием валганцикловира или валацикловира внутрь.

Согласно разработанным в Гарварде рекомендациям по лечению инфекции *C. difficile* (2015), выбор антибактериального препарата зависит от степени тяжести клинических проявлений [33]. Препаратом 1-й линии в случае клостридиальной инфекции легкой и средней степени является метронидазол, который назначают внутрь на 10–14 дней в дозе 500 мг 3 раза в сутки. При его неэффективности рекомендуется ванкомицин. Его следует принимать внутрь по 125 мг 4 раза в сутки на протяжении 10–14 дней. При наличии

тяжелой инфекции *C. difficile* лечение сразу начинают с ванкомицина. Если же у больного наблюдается фульминантный псевдомембранозный колит с развитием осложнений, или же пациент не может по ряду причин принимать лекарства внутрь, ванкомицин вводят в виде ректальных инстилляций (500 мг на 100 мл солевого раствора 4 раза в день) в комбинации с внутривенными инфузиями метронидазола (500 мг 3 раза в сутки). Такой пациент должен обязательно наблюдаться хирургом-колопроктологом, так как при неэффективности консервативного лечения может потребоваться колэктомия. Пожилым больным с тяжелыми и декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, пациентам, требующим дополнительной антибактериальной терапии, а также больным с высоким риском рецидива инфекции *C. difficile* рекомендуется фидаксомицин по 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 10 дней.

В заключение подчеркнем: необходимо проводить тщательный анализ каждого случая формирования гормональной резистентности при ВЗК. У части пациентов возможно устранение вероятной причины вторичной рефрактерности к ГКС, что позволяет избежать оперативного вмешательства. ☺

Литература

1. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102–8. doi: 10.3748/WJG.v12.i38.6102.
2. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Morettini A. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978–92). *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(9):892–9.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):965–90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.003.
4. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7–27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.
5. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255–60. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.26279.
6. Yoon JY, Cheon JH, Park JJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1114–22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06688.x.
7. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360–2.
8. Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 901–13.
9. Escriva H, Delaunay F, Laudet V. Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays.* 2000;22(8):717–27. doi: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIES5>3.0.CO;2-I.
10. De Iudicibus S, Franca R, Martellosi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1095–108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
11. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
12. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.



13. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940–87. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.048.
14. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590–9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
15. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Leonard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962;2(5302):441–3.
16. Ивашкин ВТ, Шелыгин ЮА, Абдулганиева ДИ, Абдулхаков РА, Алексеева ОП, Ачкасов СИ, Барановский АЮ, Белоусова ЕА, Головенко ОВ, Григорьев ЕГ, Костенко НВ, Лапина ТЛ, Маев ИВ, Москалев АИ, Низов АА, Николаева НН, Осипенко МФ, Павленко ВВ, Парфенов АИ, Полуэктова ЕА, Румянцев ВГ, Тимербулатов ВМ, Тертычный АС, Ткачев АВ, Трухманов АС, Халиф АЛ, Хубезов ДА, Чашкова ЕЮ, Шифрин ОС, Щукина ОБ. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(1): 48–65.
17. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf.
18. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Järnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(11):2513–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01435.x.
19. Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut*. 2011;60(1):3–9. doi: 10.1136/gut.2010.216895.
20. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigez N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443–68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
21. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther*. 2003;98(3):269–97. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00034-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00034-2).
22. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers*. 2011;2011. pii: 282507. doi: 10.1155/2011/282507.
23. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059–65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4.
24. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(1):51–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182160c9c.
25. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
26. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):253–64. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x.
27. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1070–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.007.
28. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363–71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x.
29. Gerna G, Lillieri D. Monitoring transplant patients for human cytomegalovirus: Diagnostic update. *Herpes*. 2006;13(1):4–11.
30. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):2001–8. doi: 10.1038/ajg.2011.202.
31. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hooze A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1025–31. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)01214-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01214-9).
32. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
33. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, Eltringham I, Shelat VG, Velmahos GC, Kelly CP, Khanna S, Abdelsattar ZM, Alrahmani L, Ansaloni L, Augustin G, Bala M, Barbut F, Ben-Ishay O, Bhangu A, Biffi WL, Brecher SM, Camacho-Ortiz A, Caínzos MA, Canterbury LA, Catena F, Chan S, Cherry-Bukowiec JR, Clanton J, Coccolini F, Cocuz ME, Coimbra R, Cook CH, Cui Y, Czepiel J, Das K, Demetrashvili Z, Di Carlo I, Di Saverio S, Dumitru IM, Eckert C, Eckmann C, Eiland EH, Enani MA, Faro M, Ferrada P, Forrester JD, Fraga GP, Frossard JL, Galeiras R, Ghnam W, Gomes CA, Gorrepati V, Ahmed MH, Herzog T, Humphrey F, Kim JI, Isik A, Ivatury R, Lee YY, Juang P, Furuya-Kanamori L, Karamarkovic A, Kim PK, Kluger Y, Ko WC, LaBarbera FD, Lee JG, Leppaniemi A, Lohsiriwat V, Marwah S, Mazuski JE, Metan G, Moore EE, Moore FA, Nord CE, Ordoñez CA, Júnior GA, Petrosillo N, Portela F, Puri BK, Ray A, Raza M, Rems M, Sakakushiev BE, Sganga G, Spigaglia P, Stewart DB, Tattevin P, Timsit JF, To KB, Tranà C, Uhl W, Urbánek L, van Goor H, Vassallo A, Zahar JR, Caproli E, Viale P. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2015;10:38. doi: 10.1186/s13017-015-0033-6.



References

1. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102–8. doi: 10.3748/WJG.v12.i38.6102.
2. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Morettini A. A population-based study of inflammatory bowel disease in Florence over 15 years (1978–92). *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(9):892–9.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
4. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7–27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.
5. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinskas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):7–27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003.
6. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001;121(2):255–60. doi: http://dx.doi.org/10.1053/gast.2001.26279.
7. Yoon JY, Cheon JH, Park JJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and factors for response prediction after the first course of corticosteroid therapy in patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(7):1114–22. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06688.x.
8. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360–2.
9. Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 901–13.
10. Escriva H, Delaunay F, Laudet V. Ligand binding and nuclear receptor evolution. *Bioessays.* 2000;22(8):717–27. doi: 10.1002/1521-1878(200008)22:8<717::AID-BIES5>3.0.CO;2-I.
11. De Iudicibus S, Franca R, Martelossi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1095–108. doi: 10.3748/wjg.v17.i9.1095.
12. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030. doi: 10.1016/j.crohns.2012.09.002.
13. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28–62. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002.
14. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):940–87. doi: 10.1053/j.gastro.2006.01.048.
15. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9; quiz 600. doi: 10.1038/ajg.2011.70.
16. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Leonard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2(5302):441–3.
17. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Abdulganieva DI, Abdulkhakov RA, Alekseeva OP, Achkasov SI, Baranovskiy AYU, Belousova EA, Golovenko OV, Grigor'ev EG, Kostenko NV, Lapina TL, Maev IV, Moskalev AI, Nizov AA, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Rummyantsev VG, Timerbulatov VM, Tertychnyy AS, Tkachev AV, Trukhmanov AS, Khalif AL, Khubezov DA, Chashkova EYu, Shifrin OS, Shchukina OB. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh yazvennym kolitom [Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015;25(1):48–65 (in Russian).
18. Rossiyskaya gastroenterologicheskaya assotsiatsiya, Assotsiatsiya koloproktologov Rossii. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh patsientov s boleznyu Krona* [Russian Gastroenterology Association and Russian Association of Coloproctologists recommendations for diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults]. 2013. Available from: http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf (in Russian).
19. Gustavsson A, Halfvarson J, Magnuson A, Sandberg-Gertzén H, Tysk C, Järnerot G. Long-term colectomy rate after intensive intravenous corticosteroid therapy for ulcerative colitis prior to the immunosuppressive treatment era. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2513–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01435.x.
20. Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut.* 2011;60(1):3–9. doi: 10.1136/gut.2010.216895.
21. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Vigeet N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(6):443–68. doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
22. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther.* 2003;98(3):269–97. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258\(03\)00034-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-7258(03)00034-2).
23. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers.* 2011;2011. pii: 282507. doi: 10.1155/2011/282507.
24. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(4):1059–65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4.
25. Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, Park YS, Choi CH, Jang BI, Han DS, Yang SK, Kim WH; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative



- colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):51–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182160c9c.
25. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, Skaros S, Weber LR, Komorowski RA, Knox JF, Emmons J, Bajaj JS, Binion DG. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):345–51. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.028.
26. Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(3):253–64. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04037.x.
27. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1070–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.04.007.
28. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2363–71. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07696.x.
29. Gerna G, Lilleri D. Monitoring transplant patients for human cytomegalovirus: Diagnostic update. *Herpes.* 2006;13(1):4–11.
30. Roblin X, Pillet S, Oussalah A, Berthelot P, Del Tedesco E, Phelip JM, Chambonnière ML, Garraud O, Peyrin-Biroulet L, Pozzetto B. Cytomegalovirus load in inflamed intestinal tissue is predictive of resistance to immunosuppressive therapy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):2001–8. doi: 10.1038/ajg.2011.202.
31. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoo-re A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1025–31. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)01214-9.
32. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M, Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9857):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61084-8.
33. Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, Di Bella S, McFarland LV, Eltringham I, Shelat VG, Velmahos GC, Kelly CP, Khanna S, Abdelsattar ZM, Alrahmani L, Ansaloni L, Augustin G, Bala M, Barbut F, Ben-Ishay O, Bhan-gu A, Biffi WL, Brecher SM, Camacho-Ortiz A, Caínzos MA, Canterbury LA, Catena F, Chan S, Cherry-Bukowiec JR, Clanton J, Coccolini F, Co-cuz ME, Coimbra R, Cook CH, Cui Y, Czepiel J, Das K, Demetrashvili Z, Di Carlo I, Di Saverio S, Dumitru IM, Eckert C, Eckmann C, Eiland EH, Enani MA, Faro M, Ferrada P, Forrester JD, Fraga GP, Frossard JL, Galeiras R, Ghnnam W, Gomes CA, Gorrepati V, Ahmed MH, Herzog T, Humphrey F, Kim JI, Isik A, Ivatury R, Lee YY, Juang P, Furuya-Kanamori L, Karamarkovic A, Kim PK, Kluger Y, Ko WC, LaBarbera FD, Lee JG, Leppaniemi A, Lohsiriwat V, Marwah S, Mazuski JE, Metan G, Moore EE, Moore FA, Nord CE, Ordoñez CA, Júnior GA, Petrosillo N, Portela F, Puri BK, Ray A, Raza M, Rems M, Sakakushev BE, Sganga G, Spigaglia P, Stewart DB, Tattevin P, Timsit JF, To KB, Tranà C, Uhl W, Urbánek L, van Goor H, Vassallo A, Zahar JR, Caprioli E, Viale P. WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg.* 2015;10:38. doi: 10.1186/s13017-015-0033-6.

Steroid resistance in inflammatory bowel disease

Kharitonov A.G.¹ • Shchukina O.B.¹ • Kondrashina E.A.¹

Systemic glucocorticosteroids are widely used in the treatment of inflammatory bowel disease, and despite the introduction of new anti-inflammatory drugs, remain the first-line therapy for induction of remission in moderate and severe ulcerative colitis and Crohn's disease. However, in some patients steroid resistance is observed when glucocorticosteroids are not effective enough. The paper gives a detailed discussion of the criteria of steroid resistance, possible mechanisms of its development, including secondary

resistance resulting from complications of ulcerative colitis and Crohn's disease and associated opportunistic infections. Special attention is paid to the modern treatment of steroid-refractory inflammatory bowel disease.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, steroid resistance, opportunistic infection

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-734-743

Kharitonov Andrey G. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Nutrition¹
✉ 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 235 10 93.
E-mail: mldruz@gmail.com

Shchukina Oksana B. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Nutrition¹

Kondrashina Elina A. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Nutrition¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya ul., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation