

Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита?

О.В. Князев¹⁻³, А.В. Каграманова¹, С.Г. Хомерики¹, А.И. Парфенов^{✉1}

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время в концепцию глубокой ремиссии у пациентов с язвенным колитом (ЯК) включены не только достижение клинической ремиссии, но и эндоскопическое заживление слизистой оболочки толстой кишки и нормализация лабораторных маркеров воспаления. Гистологическая ремиссия в настоящее время не является конечной мишенью терапии ЯК, но должна оцениваться как показатель глубины ремиссии. Тенденция современной терапии ЯК должна быть направлена на эндоскопическое заживление слизистой оболочки кишки, уменьшение активности воспалительного процесса, увеличение продолжительности ремиссии, уменьшение частоты рецидивов заболевания, а также на гистологическую ремиссию ЯК. Тем не менее еще не определено согласованное понятие гистологической ремиссии и ни один из предлагаемых гистологических индексов не стандартизирован. Необходима единая унифицированная формулировка понятия «гистологическая ремиссия» на основании анализа многоцентровых исследований и принятия консенсуса по данному вопросу. Возможность полного восстановления нормальной структуры слизистой оболочки толстой кишки является трудновыполнимой задачей, и, как показали результаты многочисленных исследований, критерии оценки морфологической диагностики гистологической ремиссии достаточно противоречивы и вполне справедливо являются предметом дальнейшей дискуссии.

Ключевые слова: гистологический индекс, гистологическая ремиссия, язвенный колит

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Хомерики С.Г., Парфенов А.И. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 975–981. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200981

REVIEW

Is histological remission of ulcerative colitis achievable?

Oleg V. Knyazev¹⁻³, Anna V. Kagramanova¹, Sergei G. Khomeriki¹, Asfold I. Parfenov^{✉1}

¹Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russia;

²Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia;

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Current conception of deep remission in patients with ulcerative colitis (UC) consists of clinical remission, endoscopic mucosal healing and normalization of laboratory markers. Histological remission should not be used as a primary end point for therapeutic efficacy, but instead should be considered as a marker of deep remission. The main goal of UC treatment should be focused on endoscopic healing of colon mucosa, decrease of inflammation activity, prolonged remission, absence of disease recurrence, and also histologic remission. Nevertheless, the term histologic remission has not yet been fully validated and no histologic indexes have been standardized. We need single unified definition for remission, based on multicentral studies analysis. One of important challenge is restoration of normal colon mucosal and results of multiple studies showed contradictory tests for assessing histologic remission, thus remaining an issue for further discussion.

Keywords: histological index, histological remission, ulcerative colitis

For citation: Knyazev OV, Kagramanova AV, Khomeriki SG, Parfenov AI. Is histological remission of ulcerative colitis achievable? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 975–981. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200981

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки с обязательным вовлечением в процесс прямой кишки. Данная патология относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля по причине сомнительного прогноза, рецидивирующего, иногда непре-

рывного течения, развития осложнений, требующих хирургического вмешательства [1].

Новые цели в терапии язвенного колита

Цели лечения пациентов с ЯК претерпели значительные изменения с момента разработки концепции «*treat to target*»

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(495)304-30-35; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Князев Олег Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. преподавательского отд. ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих», вед. науч. сотр. ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Каграманова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-3818-6205

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-исследовательского отд. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4308-8009

✉ **Asfold I. Parfenov**. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Oleg V. Knyazev. ORCID: 0000-0001-7250-0977

Anna V. Kagramanova. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Sergey G. Khomeriki. ORCID: 0000-0003-4308-8009

Таблица 1. Эволюция целей терапии ЯК [4]**Table 1. Evolution of the goals of ulcerative colitis therapy [4]**

	Цели консенсуса STRIDE	Накопленные доказательства	Оптимизированные цели
Клинические цели и PROs	Отсутствие ректального кровотечения и нормализация стула Мониторинг каждые 3 мес до исчезновения симптомов, затем каждые 6 мес	Несоответствие между клиническими симптомами и эндоскопической активностью	Стандартизированные отчеты о состоянии пациентов (PRO)
Эндоскопические цели	Целью исследования является отсутствие язвенных дефектов (минимальный балл по шкале Мейо 1). Контрольное обследование необходимо проводить каждые 3–6 мес после начала терапии	Применение шкалы UCEIS (эндоскопический индекс активности ЯК) и модифицированной шкалы Мейо. Отсутствие воспаления по данным эндоскопии связано с хорошими клиническими исходами (шкала Мейо 0)	Стандартизированные шкалы UCEIS и Мейо. Шкала Мейо 0
Гистологические цели	Не рекомендуется в качестве цели терапии из-за недостаточных доказательств	Гистологическая ремиссия связана с эндоскопическим заживлением, что может быть предиктором долгосрочных результатов	Стандартизированный гистологический индекс. Шкалы Nancy и Robarts следует рассматривать как информативные методы в клинической практике и клинических исследованиях
Дополнительные цели – биомаркеры	СРБ и ФКП являются дополнительными методами оценки воспалительного процесса, но не цели терапии. Отсутствие нормализации СРБ и ФКП требует выполнения эндоскопического исследования	На показатели ФКП влияют индукция терапии и изменение дозы препарата	Стандартизированное пороговое значение ФКП с доказанной специфичностью, чувствительностью и надежностью. Разработка тестов для домашнего использования
Новые цели на будущее	Молекулярные признаки воспаления (кишечная проницаемость) могут быть информативны при оценке активности заболевания у пациентов, у которых сохраняются симптомы заболевания при эндоскопической ремиссии. Поиск маркеров молекулярного воспаления требует масштабных исследований для оценки взаимосвязи с краткосрочными и долгосрочными исходами заболевания		

Примечание. PRO – patient-reported outcome, UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity.

(«лечение до цели»). До появления концепции заживления слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) терапевтической целью терапии ЯК был простой контроль симптомов, таких как общее самочувствие пациента, абдоминальная боль, ректальное кровотечение, частота стула [2]. В настоящее время концепция «*treat to target*», в соответствии с положением STRIDE-I (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease), предполагает достижение не только клинической ремиссии, но и эндоскопическое заживление СОТК (индекс Мейо 0–1), нормализацию лабораторных маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка – СРБ, уровня фекального кальпротектина – ФКП). Сформулировано 15 пунктов рекомендаций, из которых 13 получили 100% одобрение экспертов.

STRIDE-II подтвердил долгосрочные цели STRIDE-I по клинической ремиссии и эндоскопическому заживлению СОТК, а также включил такие показатели, как сохранение трудоспособности (в условиях Российской Федерации – отсутствие инвалидности), восстановление и нормализация качества жизни пациентов, а также профилактика отставания в росте и развитии детей [3].

В качестве краткосрочных целей были определены уменьшение интенсивности симптомов заболевания и нормализация сывороточных и фекальных маркеров воспаления. Гистологическая ремиссия в настоящее время не

является конечной мишенью терапии ЯК, но должна оцениваться как показатель глубины ремиссии. Молекулярные признаки воспаления (маркеры кишечной проницаемости) могут быть информативны при оценке активности заболевания у пациентов, у которых сохраняются симптомы заболевания при эндоскопической ремиссии. Поиск маркеров молекулярного воспаления требует масштабных исследований для оценки взаимосвязи с краткосрочными и долгосрочными исходами заболевания (табл. 1) [4].

Клинические рекомендации и конечные точки клинических исследований предлагают клиницистам оценивать эффективность терапии, помимо разрешения клинических симптомов, эндоскопическим заживлением СОТК. «Глубокая ремиссия», определяемая как сочетание клинической ремиссии и эндоскопического заживления слизистой оболочки, была предложена в качестве цели лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в эпоху биологической терапии. Кроме того, недавние исследования показали, что гистологическая ремиссия, помимо эндоскопического заживления СОТК, является наиболее благоприятным фактором прогноза у пациентов с ЯК. Результаты многочисленных исследований в последнее десятилетие демонстрируют, что достижение заживления СОТК свидетельствует о снижении риска оперативного вмешательства, более высокой частоте долговременной

Таблица 2. Микроскопические особенности дифференциальной диагностики ЯК и БК [11]**Table 2. Histological differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease [11]**

	ЯК	БК
Нарушение архитектоники крипт	Диффузно	Сегментарно
Хроническое воспаление	Диффузно, менее выражено проксимально	Сегментарно
Неоднородность воспаления	Менее распространена	Часто
Локализация	Поверхностная трансмукозная оболочка, иногда в подслизистом слое	Трансмурально
Серозит	Отсутствует, за исключением фульминантного колита	Присутствует
Лимфоидная инфильтрация	Часто в слизистом, подслизистом слое	Обычно трансмурально
Гранулемы	Отсутствуют, за исключением разрушения крипт	Присутствуют
Острое воспаление	Диффузно	Сегментарно
Полиморфизм эпителиального слоя крипт	Диффузно	Сегментарно
Крипт-абсцессы	Часто	Менее распространены
Деградация муцина	Выраженная	Незначительная
Нейрональная гиперплазия	Редко	Часто
Мышечная гипертрофия	Отсутствует	Присутствует
Метаплазия клеток Панета	Часто	Менее распространена
Пилорическая метаплазия	Редко	Присутствует

ремиссии, снижении частоты госпитализаций по поводу обострения ЯК, уменьшении потребности в оптимизации терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), более низком риске развития колоректального рака, а также низком риске колэктомии [5, 6].

Согласно исследованиям, сохраняющаяся гистологическая активность воспалительного процесса у пациентов с ЯК увеличивает риск колоректальной неоплазии [7, 8], тогда как гистологическая ремиссия позволяет значительно уменьшить дозу и частоту приема глюкокортикостероидов [9].

Тем временем, несмотря на эндоскопические признаки заживления слизистой оболочки, как правило, при гистологическом исследовании отмечается активность заболевания. Хотя пациенты с ЯК, достигшие эндоскопического заживления слизистой оболочки и нормализации лабораторных показателей имеют более благоприятный прогноз, приблизительно у 30–40% из них сохраняется хроническое персистирующее воспаление при гистологическом исследовании биоптатов слизистой кишечника [10].

Гистологическое исследование эндоскопических биопсий или послеоперационного материала остается ключевым этапом диагностики и дифференциальной диагностики ЯК и болезни Крона (БК), а также других колитов, не связанных с ВЗК. Внедрение новых таргетных методов лечения ВЗК, влияющих на иммунную систему пациентов, способствует заживлению СОТК. Это обстоятельство позволяет патоморфологам оценить влияние новых методов лечения больных ВЗК на гистологическую картину биопсийного материала. Европейская организация по изучению БК и ЯК (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) и Европейское общество патологии (European Society of Pathology – ESP) совместно разработали консенсус для установления стандартов гистопатологической диагностики при ВЗК. Консенсус направлен на рассмотрение:

- 1) процедур, необходимых для формулировки правильного диагноза;
- 2) особенностей, которые могут быть использованы для анализа эндоскопических биопсий;

3) особенностей, которые могут быть использованы для анализа хирургических образцов;

4) критериев диагностики и дифференциальной диагностики;

5) особых ситуаций, включая ситуации, связанные с проводимой терапией.

Были рассмотрены следующие вопросы. Какое количество признаков должно оцениваться для точной диагностики? Какова роль гистологических методов исследования в мониторинге пациентов, включая поиск дисплазии? Какие методы исследования могут быть использованы для оценки активности заболевания? Рекомендации этого консенсуса основаны на самом высоком уровне уже имеющихся накопленных данных, однако в некоторых областях сохраняются нерешенные проблемы [11].

На основании анализа полученных данных предложены дифференциально-диагностические гистологические признаки ЯК и БК (табл. 2) [11].

Гистологическая ремиссия – предиктор благоприятного прогноза ВЗК

Было проведено несколько систематических анализов, устанавливающих связь между индексами гистологической активности и клинико-эндоскопической ремиссией ЯК [11].

Результаты проспективного наблюдательного исследования V. Narang и соавт. [12] демонстрируют наибольшее значение гистологической ремиссии при ЯК по сравнению с эндоскопической ремиссией. В исследовании из 46 пациентов, достигших эндоскопической ремиссии в течение 6 мес, выполнено 4 биопсии из ректосигмоидных областей. Согласно критериям K. Geboes и соавт., индекс Гебса 0/1 балл расценивался как гистологическая ремиссия [13].

Гистологическая ремиссия достигнута у 67,3% (31/46) больных, тогда как у 32,7% (15/46) сохранялась гистологическая активность: у 86,6% (13/15) в виде эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в собственной пластинке, у 93,3% (14/15) сохранялся криптит или наличие крипт-абсцессов 53,3% (8/15). Кроме того, через 1 год наблюдения

частота стойкой клинической ремиссии оказалась достоверно выше у пациентов с гистологической ремиссией, чем у пациентов, имеющих признаки гистологической активности (87,1% против 46,6%, $p=0,006$). При многофакторном анализе рецидивы ЯК зависели от индекса гистологической активности ($p<0,001$), но не от возраста, пола, длительности клинической ремиссии, степени активности воспалительного процесса или индекса эндоскопической активности Мейо. Было показано, что наличие лимфоцитарной или плазмоцитарной инфильтрации не имело значения для клинического течения ЯК ($p=1,000$), и это отличается от предшествующих публикаций [12].

Недавнее исследование М. Mosli и соавт. [14] показало, что плазмоцитарная инфильтрация имеет самый низкий коэффициент корреляции с эндоскопической активностью. Таким образом, оценка плазмоцитарной инфильтрации с помощью гистологического индекса активности может быть менее чувствительной для оценки прогноза течения ЯК. Данное исследование является первым, которое демонстрирует несоответствие между эндоскопической и гистологической ремиссией ЯК. В работе установлено, что гистологическая ремиссия служит наиболее значимой конечной точкой, нежели эндоскопическая ремиссия у пациентов с ЯК, для оценки прогноза течения заболевания. Ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки и невалидированный гистологический индекс.

Соответственно, для установления гистологической ремиссии как важнейшего маркера прогноза больных ЯК необходимы многоцентровые проспективные исследования, включающие большое число пациентов. Поскольку гистологические особенности ЯК варьируют в зависимости от стадии заболевания, для объективной оценки гистологической активности необходимы гистологические балльные системы.

Гистологические индексы были разработаны после того, как S. Truelove и соавт. впервые ввели гистологическую систему подсчета баллов для пациентов с ЯК в 1956 г. [15]. Система подсчета баллов, созданная К. Geboes и соавт. [13] (индекс Гебса), наиболее часто используется для гистологических оценок во многих клинических исследованиях, но она имеет некоторые ограничения, связанные с валидацией (табл. 3).

Согласно Кокрановскому обзору М. Mosli и соавт. [16], в настоящее время количество гистологических индексов ЯК достигает 30. Некоторые из них оценивают наличие и степень либо острого, либо хронического воспаления, наличие клеточной инфильтрации в пределах собственной пластинки (lamina propria) и эпителия, нарушение архитектоники и целостности эпителия СОТК. Однако только 11 из этих индексов нашли свое применение в реальной практике.

Среди них гистологические индексы Nancy и Robarts были использованы для валидации и надежности признаков, валидности содержания, конструкций и критериев. Однако ни один из гистологических индексов для ЯК не был полностью валидирован.

А. Marchal-Bressenot и соавт. [17] разработали валидированный индекс для оценки гистологической активности при ЯК, а именно индекс Nancy (НИ).

НИ состоит из 3 гистологических элементов, определяющих 5 степеней активности заболевания: отсутствие значимого гистологического заболевания (степень 0), хроническая воспалительная инфильтрация без острых воспалительных инфильтратов (степень 1), незначительно активная болезнь (степень 2), умеренно активная болезнь (степень 3) и тяжелая активная болезнь (степень 4).

Таблица 3. Гистологическая шкала Гебса: степени воспаления СОТК [13]

Table 3. Histological index of Geboes: the degree of inflammation of the colon mucosa [13]

Патогистологические показатели	Баллы
Структурные изменения	Степень 0
Нормальная структура	0.0
Незначительные патологические изменения	0.1
Умеренные диффузные или мультифокальные изменения	0.2
Выраженные диффузные или мультифокальные изменения	0.3
Хроническая воспалительная инфильтрация	Степень 1
Не повышена	1.0
Незначительная	1.1
Умеренная	1.2
Значительная	1.3
Нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки	Степень 2
Нет	2А (эозинофилы)
Не повышена	2А.0
Незначительная	2А.1
Умеренная	2А.2
Значительная	2А.3
Нейтрофилы в собственной пластинке	2В (нейтрофилы)
Отсутствуют	2В.0
Незначительное увеличение	2В.1
Умеренное увеличение	2В.2
Значительное увеличение	2В.3
Межэпителиальные нейтрофилы	Степень 3
Отсутствуют	3.0
Вовлечено менее 5% крипт	3.1
Вовлечено менее 50% крипт	3.2
Вовлечено более 50% крипт	3.3
Деструкция крипт	Степень 4
Отсутствует	4.0
Возможно локальное повышение количества нейтрофилов в части крипт	4.1
Возможны признаки истончения	4.2
Явная деструкция крипт	4.3
Эрозивное или изъязвленное, грануляции	Степень 5
Отсутствие эрозий, язв и грануляций	5.0
Пролиферация эпителия в области воспаления	5.1
Возможно эрозивное – очаговая отслойка	5.2
Явные эрозии	5.3
Язва или грануляционная ткань (псевдополипы)	5.4

Кроме того, М. Mosli и соавт. [14] разработали индекс Roberts (RHI), который имеет также высокую валидацию.

RHI состоит из 4 элементов: хронический воспалительный инфильтрат (4 уровня), нейтрофильная инфильтрация lamina propria (4 уровня), нейтрофилы в эпителии (4 уровня) и эрозия или изъязвление (4 уровня). Общий балл колеблется от 0 (отсутствие активности заболевания) до 33 (тяжелая активность заболевания). Тем не менее эти 2 новых гистологических индекса не были полностью валидированы и имеют некоторые ограничения, так как прогностическая ценность данных индексов еще недостаточно изучена.

В. Christensen и соавт. [18] сообщили, что нормализация гистологической структуры слизистой оболочки связана с более благоприятными клиническими исходами ЯК по сравнению с улучшением гистологической картины в виде снижения активности воспаления, и является более важным прогностическим критерием, чем только эндоскопическое заживление СОТК. Однако только 10% пациентов имели полную нормализацию гистологической структуры СОТК во всех топографических участках [18]. В этом исследовании пациенты разделены на три группы:

- 1) с полной нормализацией гистологической структуры слизистой оболочки;
- 2) с улучшением гистологической картины в виде снижения воспалительных проявлений;
- 3) с высокой гистологической активностью.

Гистологические данные сравнивались с клиническими и эндоскопическими. Авторы настоящего исследования предполагают, что гистологическая оценка активности заболевания должна быть частью эндоскопической оценки при ВЗК.

Тенденция современной терапии ЯК направлена на достижение гистологической ремиссии, а не только эндоскопического заживления слизистой оболочки. Тем не менее не существует однозначного ответа на вопрос, должна ли гистологическая ремиссия быть целью лечения больных ЯК в реальной клинической практике. Во-первых, согласованного понятия гистологической ремиссии еще не определено. Хотя многочисленные исследования ставили гистологическую ремиссию в качестве основной цели, единой унифицированной формулировки понятия «гистологическая ремиссия» нет. Во-вторых, ни один из предлагаемых гистологических индексов еще не валидирован и не стандартизирован. Недавно были разработаны 2 новых гистологических индекса, однако эти индексы до сих пор не применялись в крупномасштабных клинических исследованиях и их прогностическая ценность еще не определена.

Следует также рассмотреть технические аспекты оптимизации гистологических исследований. Необходим глобальный стандартизированный консенсус также в отношении количества образцов материала, необходимых для оптимального обследования, анатомического расположения образца материала и сроков забора после проведенного лечения. Наконец, остается открытым вопрос о том, как концепция гистологической ремиссии должна применяться в клинической практике. Эндоскопическое заживление слизистой оболочки, которое является конечной точкой концепции «*treat to target*», в настоящее время не может быть достигнуто у 100% пациентов с ЯК; еще труднее достичь гистологической ремиссии.

Согласно данным отечественных исследователей, персистенция хронического воспаления с признаками активности (наличие нейтрофилов в инфильтрате и криптит) и структурными изменениями слизистой оболочки (отсут-

ствие гистологической ремиссии) выявлена у 29,3% больных ЯК и 37,5% – БК (всего у 31,6% больных). Сохранение хронического воспаления без признаков активности и/или структурные изменения слизистой оболочки (неполная гистологическая ремиссия) обнаружены у 80,5, 81,25 и 80,7% больных соответственно. Полная гистологическая ремиссия при отсутствии воспалительных и структурных изменений слизистой оболочки отмечена только у 19,5, 18,75 и 19,3% больных соответственно [10].

Новые возможности терапии ВЗК

В настоящее время в рамках клинических исследований по оценке эффективности препарата для терапии как ЯК, так и БК осуществляется оценка достижения степени гистологической ремиссии по индексам Geboes и Roberts. Гистологическую ремиссию определяли как оценку по шкале Geboes <3,1 (коррелирует с отсутствием нейтрофилов в эпителии) и гистопатологический индекс Roberts <6 (отсутствие гранулоцитов при биопсии слизистой оболочки кишки).

Данные регистрационного клинического исследования UNIFI у пациентов с ЯК, получавших устекинумаб, показали, что гистологического улучшения (определяемого как совокупность нейтрофильной инфильтрации менее чем в 5% крипт и без разрушения крипт, эрозий, язв или грануляционной ткани) с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки на 44-й неделе достигли 61% (99 из 167) пациентов против 38% (113 из 198) пациентов, получивших только индукционный курс терапии устекинумабом ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо в каждой группе) [19]. Следует отметить, что ранее наблюдаемые положительные результаты применения устекинумаба, подтвержденные клинико-эндоскопическими исследованиями у больных с среднетяжелой и тяжелой БК, также ассоциированы с улучшением гистологических показателей воспалительного процесса, а именно уменьшением степени лимфоплазмощитарной и нейтрофильной инфильтрации и повреждения СОТК. Особенно значимый эффект наблюдался при поддерживающей терапии устекинумабом каждые 8 недель по сравнению с применением раз в 12 недель [20].

Степени гистологической ремиссии и гистологического улучшения по результатам проспективного клинического исследования LOVE-CD при проведении терапии ведолизумабом у 110 пациентов с БК демонстрируют, что гистологической ремиссии через 26 недель достигли 43 из 67 (64,2%) пациентов по шкале Geboes и 37 из 56 (66,1%) по шкале Roberts [21].

Наряду с ГИБП одним из новых перспективных методов лечения больных ЯК и БК является биологическая терапия с использованием аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга. В некоторых случаях одновременно с МСК пациенты получают сопутствующую антицитокиновую или иммуносупрессивную терапию. В настоящее время имеются данные, что новая стратегия терапии ЯК с применением МСК как в комбинации с ГИБП, так и без способствует достижению гистологической ремиссии ЯК [22–24].

В научных публикациях, посвященных изучению достижения гистологической ремиссии ВЗК, уделяется внимание анализу общепринятых гистологических критериев диагностики активности ВЗК у больных с эндоскопической ремиссией, определяемой как заживление слизистой оболочки кишки; выявлению статистически значимых корреляций между эндоскопической и гистологической активностью с концентрацией ФКП и другими иммунобиологическими маркерами [10, 25, 26]. Прогностическое значение заживления слизистой

оболочки было впервые выявлено R. Wright и соавт. еще в 1966 г. [27], но этот термин рассматривается как неоднозначный, так как может быть связан как с эндоскопическими, так и с гистологическими аспектами, и в настоящее время его стандартизированного определения не существует [11, 26, 28].

Заключение

Тенденция современной терапии ЯК направлена на достижение гистологической ремиссии, а не только на эндоскопическое заживление слизистой оболочки кишки, уменьшение активности воспалительного процесса, увеличение продолжительности ремиссии, уменьшение частоты рецидивов заболевания. Биологическая терапия и клеточная терапия как наиболее эффективные и современные методы противовоспалительной терапии ВЗК позволяют достичь целей новой концепции STRIDE-II, а также, в недалеком будущем, включить гистологическую ремиссию в достижимую, а не только желаемую цель консенсуса STRIDE-II.

Тем не менее согласованного понятия гистологической ремиссии еще не определено, ни один из предлагаемых гистологических индексов еще не валидирован и не стандартизирован. Необходима единая унифицированная формулировка понятия «гистологическая ремиссия» на основании анализа многоцентровых исследований и принятия консенсуса по данному вопросу. Возможность полного восстановления нормальной структуры СОТК при ЯК является трудновыполнимой задачей. Как показали результаты многочисленных исследований, критерии оценки морфологической диагностики гистологической ремиссии достаточно противоречивы и являются предметом дальнейшей дискуссии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
МСК – мезенхимальные стромальные клетки
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
СРБ – С-реактивный белок

ФКП – фекальный кальпротектин
ЯК – язвенный колит
ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) – Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита
ESP (European Society of Pathology) – Европейское общество патологии
STRIDE – Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017 [Khat'kov IE, Parfenov AI, Kniyazev OV, et al. Inflammatory bowel diseases in the practice of a therapist and surgeon. Moscow: Vita-PRESS, 2017 (in Russian)].
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:1324-38. DOI:10.1038/ajg.2015.233
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83. DOI:10.1053/j.gastro.2020.12.031
- Ungaro R, Colombel JF, Lisssoos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):874-83. DOI:10.14309/ajg.0000000000000183
- Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):483-9.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2010.12.028
- Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:685-90. DOI:10.1038/ajg.2016.50
- Bopanna S, Roy M, Das P, et al. Role of random biopsies in surveillance of dysplasia in ulcerative colitis patients with high risk of colorectal cancer. *Intest Res.* 2016;14:264-9. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.264
- Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res.* 2016;14:202-10. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.202
- Bryant RV, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut.* 2016;65:408-14. DOI:10.5217/ir.2016.14.3.202
- Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., и др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии.* 2017;79(3):3-9 [Tertychnyi AS, Akhrieva KhM, Maev IV, et al. Problemy diagnostiki gistologicheskoi remissii u bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami kishechnika. *Arkhiv patologii.* 2017;79(3):3-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/ptol20177933-9
- Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):827-51. DOI:10.1016/j.crohns.2013.06.001
- Narang V, Kaur R, Garg B, et al. Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res.* 2018;16:55-61. DOI:10.5217/ir.2018.16.1.55
- Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;47:404-9. DOI:10.1136/gut.47.3.404
- Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut.* 2017;66:50-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310393
- Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1956;1:1315-18. DOI:10.1136/bmj.1.4979.1315
- Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:564-75. DOI:10.1097/01.MIB.0000437986.00190.71
- Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut.* 2017;66:43-9. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310187
- Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1557-64.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2017.02.016
- Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):997-1006.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2019.05.067
- Li K, Marano C, Zhang H, et al. Relationship Between Combined Histologic and Endoscopic Endpoints and Efficacy of Ustekinumab Treatment in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;159(6):2052-64. DOI:10.1053/j.gastro.2020.08.037
- Li K, Friedman JR, Chan D, et al. Effects of Ustekinumab on Histologic Disease Activity in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1019-31.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2019.06.037

22. Knyazev O, Kagramanova A, Kulakov D, et al. Combined therapy with adalimumab and mesenchymal stromal cells contributes to reduction in the degree of inflammation in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2019;13(Suppl. 1):S350. DOI:10.1093/ecco-jcc/ijy222.600
23. Knyazev O, Kagramanova A, Lishchinskaya A, et al. Combined therapy with mesenchymal stromal cells and vedolizumab contributes to deep remission in ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(8S):628. DOI:10.1177/2050640619854663/journals.sagepub.com/home/ueg
24. Князев О.В., Парфенов А.И. Клеточные технологии и биологическая терапия хронических воспалительных заболеваний кишечника. М.: Вита-ПРЕСС, 2020 [Kniyazev OV, Parfenov AI. Cell technologies and biological therapy of chronic inflammatory bowel diseases. Moscow: Vita-PRESS, 2020 (in Russian)].
25. Malvão LD, Madi K, Esberard BC, et al. Fecal calprotectin as a noninvasive test to predict deep remission in patients with ulcerative colitis. *Medicine*. 2021;100:3(e24058). DOI:10.1097/MD.0000000000024058
26. Щукина О.Б., Кондрашина Э.А., Харитидис А.М., и др. Оценка гистологических показателей у больных с клинической ремиссией язвенного колита. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6:39-43 [Shchukina OB, Kondrashina EA, Kharitidis AM, et al. Assessment of histological parameters in patients with clinical remission of ulcerative colitis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;6:39-43 (in Russian)]
27. Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. *Am J Dig Dis*. 1966;11:847-57. DOI:10.1007/BF02233941
28. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86. DOI:10.1053/j.gastro.2006.12.038

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2021



OMNIDOCTOR.RU