

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

М. С. Хруцкая, Ю. Ю. Панкратова

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 616.34-002 (075.8)
ББК 54.133 я73
Х95

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 30.01.2013 г., протокол № 5

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей врачебной практики Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. Н. Силивончик; канд. мед. наук, доц., доц. 1-й каф. хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета А. И. Протасевич

Хруцкая, М. С.

Х95 Воспалительные заболевания кишечника : учеб.-метод. пособие / М. С. Хруцкая, Ю. Ю. Панкратова. – Минск : БГМУ, 2013. – 59 с.

ISBN 978-985-528-932-7.

Обобщены данные этиопатогенеза, патоморфологии, диагностики, дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. Представлен перечень обязательных, дополнительных и резервных современных методов диагностики заболеваний. Приведены алгоритмы лечения пациентов в зависимости от тяжести обострения, тактика ведения беременных женщин с язвенным колитом и болезнью Крона.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов лечебного, педиатрического факультетов при изучении дисциплины «Внутренние болезни», также может быть использовано субординаторами-терапевтами, врачами-интернами и клиническими ординаторами.

УДК 616.34-002 (075.8)
ББК 54.133 я73

ISBN 978-985-528-932-7

© Хруцкая М. С., Панкратова Ю. Ю., 2013
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЕССО — Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита
HLA — human leucocyte antigen (человеческий лейкоцитарный антиген)
Ig — иммуноглобулины
MHC — major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
NF-κB — транскрипционный ядерный фактор каппа В
NK — натуральные киллеры
PPARs — рецепторы, связанные с пролиферацией пероксисом
Smad — семейство белков, обеспечивающих реализацию сигнала от трансформирующих ростовых β-факторов
Th-клетки — клетки Т-хелперы
5-АСК — 5-аминосалициловая кислота
БК — болезнь Крона
ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ИЛ — интерлейкины
ИФН — интерферон
ННК — недифференцируемый неспецифический колит
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ПСХ — первичный склерозирующий холангит
СНВ — синдром нарушенного всасывания
СРП — С-реактивный протеин
ТФР — трансформирующий фактор роста
ФНО — фактор некроза опухоли
ЯК — язвенный колит

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в силу своей распространенности, хронического и подчас тяжелого течения приобрели важное медико-социальное значение. По тяжести течения, частоте осложнений и летальности они во всем мире занимают одно из ведущих мест в структуре болезней ЖКТ. Заболеваемость болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) возрастает с каждым годом. Количество неразрешенных вопросов не сокращается, а увеличивается в геометрической прогрессии. Отсутствие единого взгляда на проблему ВЗК среди практикующих врачей (в разных регионах пациенты наблюдаются врачами разных специальностей: терапевтами, гастроэнтерологами, колопроктологами, инфекционистами), поздняя диагностика, неадекватное лечение, несмотря на возросший арсенал противовоспалительной терапии, приводят к высокой частоте осложнений и выходу на инвалидность лиц трудоспособного возраста. Своевременная диагностика ВЗК, базирующаяся на знании клиники, диагностических критериев, новые терапевтические стратегии, основанные на установленных фактах патофизиологии заболеваний, могут предупредить развитие осложнений, уменьшить частоту рецидивов, сохранить оптимальные функциональные возможности кишечника и повысить качество жизни пациентов.

Цель занятия: освоить современные аспекты этиопатогенеза, патофизиологии, диагностики, дифференциальной диагностики, базисной терапии ВЗК.

Задачи занятия. Студент должен:

1. Изучить:
 - современные концепции этиопатогенеза и патоморфологии ВЗК;
 - современные методы диагностики ВЗК;
 - классификацию БК и ЯК;
 - критерии активности БК и ЯК;
 - осложнения БК и ЯК;
 - основные группы препаратов для базисной терапии ВЗК.
2. Овладеть основами клинической диагностики ВЗК и их внекишечных проявлений.
3. Научиться дифференцированно подходить к назначению диагностических методов обследования и интерпретации полученных результатов, определять активность патологического процесса, выявлять развившиеся осложнения.
4. Рассмотреть вопросы дифференциальной диагностики ВЗК, базисную терапию ВЗК, особенности лечения ВЗК у беременных.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из нормальной анатомии: строение тонкого и толстого кишечника;
- нормальной физиологии: физиологию пищеварения;
- фармакологии: производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды (ГКС) системного и топического действия, цитостатики, моноклональные антитела.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Пищеварение в тонкой кишке: полостное, мембранное.
2. Переваривание основных ингредиентов пищи: белков, жиров и углеводов.
3. Всасывание нутриентов, водо- и жирорастворимых витаминов, ионов и воды.
4. Физиология толстой кишки: всасывание и секреция ионов и воды.
5. Микробиоценоз кишечника.
6. Двигательная функция кишечника.
7. Иммунный аппарат слизистой оболочки кишечника.
8. Механизм действия:
 - производных 5-АСК;
 - ГКС, цитостатиков, моноклональных антител.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Определение ВЗК.
2. Этиопатогенез ВЗК.
3. Патоморфология ВЗК.
4. Кишечные проявления ВЗК.
5. Внекишечные проявления ВЗК.
6. Классификация БК и ЯК.
7. Критерии активности БК и ЯК.
8. Дифференциальная диагностика БК с ЯК.
9. Дифференциальная диагностика ВЗК с другими заболеваниями кишечника.
10. Особенности течения ВЗК у беременных.
11. Базисная терапия ВЗК в зависимости от активности процесса.
12. Показания к хирургическому лечению ВЗК.
13. Осложнения ВЗК.
14. Особенности лечения ВЗК у беременных.

Задания для самостоятельной работы. Студенты должны:

- собрать анамнез (учитывая причины, вызвавшие появление заболеваний кишечника, усиливающие проявления заболевания и динамику развития симптомов);
- провести тщательное физикальное обследование пациентов с БК, ЯК;

- проанализировать полученные данные и поставить предварительный диагноз пациенту;
- интерпретировать полученные клиничко-лабораторные и инструментальные данные по разбираемому пациенту и обосновать его диагноз;
- решить вопросы индивидуализированной терапии, обращая внимание на алгоритм оказания неотложной помощи;
- проанализировать вопросы профилактики данной патологии и реабилитационных мероприятий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

В группу хронических ВЗК входят: ЯК, БК, микроскопический колит (коллагенозный и лимфоцитарный).

Язвенный колит — хроническое заболевание, характеризующееся непрерывным воспалением слизистой оболочки толстого кишечника при отсутствии гранул в биопсийном материале с поражением прямой кишки и различным по протяженности поражением толстой кишки, имеющее рецидивное и ремиттирующее течение.

Болезнь Крона — гранулематозное воспаление кишки, характеризующееся развитием ее стеноза, образованием свищей и внекишечными проявлениями. Регионарные поражения могут возникать в любых отделах ЖКТ. Заболевание описано В. В. Crohn, L. Ginsberg, G. D. Oppenheimer в 1932 г.

Термин «недифференцированный колит» следует использовать в клинической практике в тех случаях, когда, несмотря на проведенный анализ анамнеза, результатов эндоскопического исследования, гистопатологического исследования множественных биопсий слизистой оболочки и адекватного радиологического исследования, невозможно однозначно различить ЯК, БК или другие варианты колита.

Термин «неопределенный колит» применяется при описании патологами материала, полученного при колэктомии и имеющего перекрещивающиеся черты как ЯК, так и БК.

Коллагенозный и лимфоцитарный колиты представляют собой заболевания, при которых поражается мембрана слизистой оболочки кишечника. Эти две нозологические формы объединены в одну группу под общим названием «микроскопический колит». В 1989 г. Sylwestrowicz с соавт. предложил термин «синдром колита с водянистой диареей», основанный на ведущих клинических симптомах обоих заболеваний.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На долю ВЗК приходится около 70 % всех колитов, выявляемых при колоноскопии, при этом ЯК составляет около 40 % . В Европе частота данного заболевания колеблется от 40 до 150 случаев на 100 тыс. населения.

Коллагенозный колит в Испании встречается у 10–15 человек на 100 тыс. населения, соотношение женщин и мужчин 4,75 : 1. Распространенность лимфоцитарного колита в скандинавских странах составляет 4,4 случая на 100 тыс. населения, соотношение женщин и мужчин 2,4 : 1.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Способствующие развитию ВЗК факторы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Факторы, предрасполагающие к развитию ВЗК

Фактор	БК	ЯК
Вирусные инфекции	Вирус кори	Вирус герпеса
Бактериальные инфекции	<i>Chlamydiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Mycobacterium paratuberculosis</i>	Некоторые штаммы <i>Escherichia coli</i>
Факторы окружающей среды	Раннее отлучение от груди, высокий социально-экономический статус, использование стероидных противозачаточных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов, употребление рафинированного сахара, недостаток свежих фруктов и овощей, действие оксида титана (зубная паста), курение табака	Употребление молока, использование стероидных противозачаточных средств
Другие факторы	Психологические	—

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Выявлены гены и их мутации, ассоциированные с ВЗК. Уже известно девять генетических локусов, среди которых наиболее полно изучены гены *NOD2/CARD15* на хромосоме 16 и *OCTN* на хромосоме 5 и их мутации, ассоциированные с БК. Однако связь с этими мутациями имеется не во всех этнических группах. В разных регионах мира различные гены могут быть ответственны за ВЗК. В России наблюдается связь БК с мутациями *R702W*, *G908R*, *ins3020C* в гене *NOD2/CARD15*, но не обнаружено связи с мутацией *p268s*.

Мутации генов влияют и на фенотипы ВЗК. Так, мутации в *NOD2/CARD15* ассоциируются с БК тонкой кишки у детей и ранними стриктурами. Аллели HLA (human leucocyte antigen) встречаются преимущественно при толстокишечной локализации, а гаплотип *IBD5* — при

перианальном поражении. Внекишечные осложнения связаны с аллелями HLA в области хромосомы 6.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА

Согласно иммунологической концепции, патогенетический каскад воспаления начинается с внедрения в кишечник антигена пищевого, бактериального или вирусного происхождения (рис. 1).



Рис. 1. Индукция иммунного ответа в кишечнике и возможность иммунологической интервенции (GALT — gut-associated lymphoid tissue — лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (термин для обозначения иммунной системы кишечника))

Кишечная иммунная система реагирует на антигенную агрессию активацией посредников воспаления — цитокинов. В результате в тканях кишки увеличивается количество медиаторов воспаления. Некоторые из этих вторичных факторов воспаления вызывают деструкцию слизистой оболочки кишечника, другие оказывают противовоспалительное действие. Таким образом, повреждение тканей и репаративные процессы рассматриваются как следствие сложного баланса растворимых биохимических медиаторов, высвобождаемых активированными энтероцитами, мезенхимными и циркулирующими эффекторными клетками.

Медиаторами воспаления являются цитокины, метаболиты арахидоновой кислоты, посредники окислительных процессов и факторы роста. Все они имеют значение в регуляции активности воспаления в кишечнике.

Цитокины — белки, выделяемые активированными иммунными клетками, которые влияют на активность, дифференциацию или пролиферацию других клеток.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) и ИЛ-2 — ключевые иммунорегуляторные цитокины, которые усиливают воспалительный ответ, активируя каскад иммунных клеток. ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 приводят в движение преимущественно гуморально-опосредованный ответ гиперчувствительности через

стимуляцию иммуноглобулинов IgG, IgA, IgE и активацию эозинофилов. У больных ВЗК первичной является стимуляция IgG-продуцирующих иммунных клеток. В отличие от IgA-антител, продукция которых не превышает нормы, IgG-антитела запускают вторичные факторы воспаления, ответственные за деструкцию кишечной стенки.

Кишечные эпителиальные клетки находятся в динамическом равновесии с примыкающими иммунными и мезенхимными клетками. Цитокины являются важными медиаторами в этих реакциях. Цитокины и факторы роста, секретируемые иммунными клетками в воспаленном кишечнике, могут серьезно влиять на активное состояние мезенхимных клеток, расширяя воспалительный ответ и, вероятно, содействуя фиброзу — одному из важных осложнений БК.

Кишечное воспаление сопровождается характерным системным ответом, который опосредуется цитокинами, происходящими из кишечного локуса или циркулирующих активированных иммунных клеток. Системные реакции на ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) включают лихорадку, анорексию, нормохромную анемию, тромбоцитоз, индукцию острой фазы печеночного ответа, стимуляцию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Стимуляция ИЛ-1 кортикотропин-высвобождающего гормона вызывает не только секрецию кортизола, но и изменения кишечной двигательной активности.

Цитокины оказывают влияние на клеточный состав крови. Так, ФНО- β подавляет пролиферацию лимфоцитов и макрофагов, ИЛ-4 угнетает пролиферацию лимфоцитов и образование лимфокинов.

Большинство цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами (ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8), обнаруживаются в тканях в повышенном количестве при БК и ЯК.

Тканевые концентрации этих противовоспалительных цитокинов значительно возрастают при активном воспалении и почти не определяются в фазу ремиссии. Однако их уровень при клинически неактивной БК может быть и повышенным, что свидетельствует о наличии субклинических форм активности воспалительного процесса.

Таким образом, в патогенезе ВЗК значительная роль отводится нарушению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Нарушение иммунных реакций служит причиной избыточной активации воспалительных цитокинов.

При ЯК воспаление начинается с нетипичного ответа Th2-клеток. Для него характерно преобладание атипичных НК-клеток, продуцирующих ИЛ-13. Он повреждает поверхностный эпителий, нарушает плотные межклеточные контакты, усиливает апоптоз эпителия и скорость его обновления. Этими событиями и объясняется поверхностный характер воспаления при ЯК.

При БК воспаление инициируют Th1-клетки. Они продуцируют ИЛ-12, интерферон- γ (ИФН- γ) и ФНО- α . Каскад иммунных реакций запускает остеопонин, который продуцируют дендритные клетки. При БК также повышается экспрессия ядерного фактора каппа В (NF- κ B), *c-Rel*, переработка *p105* и расщепление I κ B- α иммунопротеосомами. В результате развивается характерное для БК трансмуральное гранулематозное воспаление. В хронизации заболевания имеет значение трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), вырабатываемый эпителиальными клетками и фибробластами. Его экспрессия подавляет функцию иммунных клеток. Супрессия осуществляется через активацию факторов транскрипции Smad 2, Smad 3 и Smad 4, которые регулируют активность генов-мишеней в ядрах клеток. В результате количество активированных Т-клеток в здоровой кишке снижается, что поддерживает иммунный гомеостаз. При блокаде активности ТФР- β наблюдается повышение синтеза ИФН- γ .

Получены новые данные о роли бактерий в патогенезе ВЗК. Как известно, передача информации об особенностях структуры микроорганизмов происходит по врожденным иммунным путям, участвующим в развитии воспаления. К ним относятся Toll-рецепторы распознавания и трансмиттеры — НК и $\gamma/5$ Т-клетки. Toll-рецепторы находятся в поверхностном эпителии и защищают его от бактериальных и иных антигенов благодаря экспрессии рецепторов распознавания и рецепторов, участвующих в обеспечении врожденного (НК-клетки) и адаптивного (Т-клетки) иммунитета. В норме эта система защищает кишечный барьер от бактериальной агрессии. При патологии воспалительные ответы искажаются и приводят к острому или хроническому воспалению. В иммунном ответе участвует ряд кофакторов и адаптерных белков. Они активируют факторы транскрипции и гены, кодирующие про- и противовоспалительные цитокины и хемокины.

ЗНАЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ

Открытие способности эозинофилов производить различные классы биологически важных посредников восстановило предположение, что эти клетки играют важную роль в патогенезе ВЗК.

Эозинофилы могут синтезировать различные посредники, включая провоспалительные нейропептиды и цитокины, а также хемокины (ИЛ-3, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-5, макрофагальный воспалительный белок (MIP-1), ИЛ-16), цитокины, включенные в воспаление и фиброз (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, NF, ФНО- α и ТФР- β) и в регулирование устойчивых ответов (ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИФН- γ).

Синтез ИЛ-5 и ИЛ-4, активирующих эозинофилы, связывают с рецидивами БК.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

В патогенезе ВЗК ведущую роль играют иммунологически опосредованные повреждения тканей, которые являются результатом взаимодействия генетических, предрасполагающих факторов, экзогенных пусковых механизмов и эндогенных изменяющихся влияний.

Присутствие в ЖКТ некоторых гельминтов или патогенных микроорганизмов, в частности *Helicobacter pylori*, снижает риск ВЗК. Этот эффект можно объяснить обучением Th1- и Th2-клеток адекватному иммунному ответу.

В иммунном воспалении при БК преобладает ответ Th типа 1, а при ЯК — Th типа 2. Сбалансированная индукция синтеза Th2 и их ответа на присутствие гельминтов защищает от ВЗК, так как Th2 запускают синтез Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10, которые, в свою очередь, экспрессируют ТФР- β и простагландин E2. Эти цитокины регулируют агрессивный Th1-ответ и контролируют степень выраженности Th2-ответа.

Как коллагенозный, так и лимфоцитарный колит представляют собой заболевания, при которых поражается мембрана слизистой оболочки кишечника. Обсуждается большое число различных факторов, участвующих в патогенезе (рис. 2). Существует наследственная предрасположенность (возможно, определяемая системой HLA). У больных коллагенозным колитом отмечается повышение титра антител к *Yersinia*, что свидетельствует о перенесенной иерсиниозной инфекции. Описан измененный иммунный ответ, сопровождающийся повреждением эпителиальных клеток. Отмечалось также потенциальное патогенетическое значение воспалительных маркеров (ТФР- β , сосудистый эндотелиальный фактор роста). Указывалось на возможную триггерную роль растущего приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

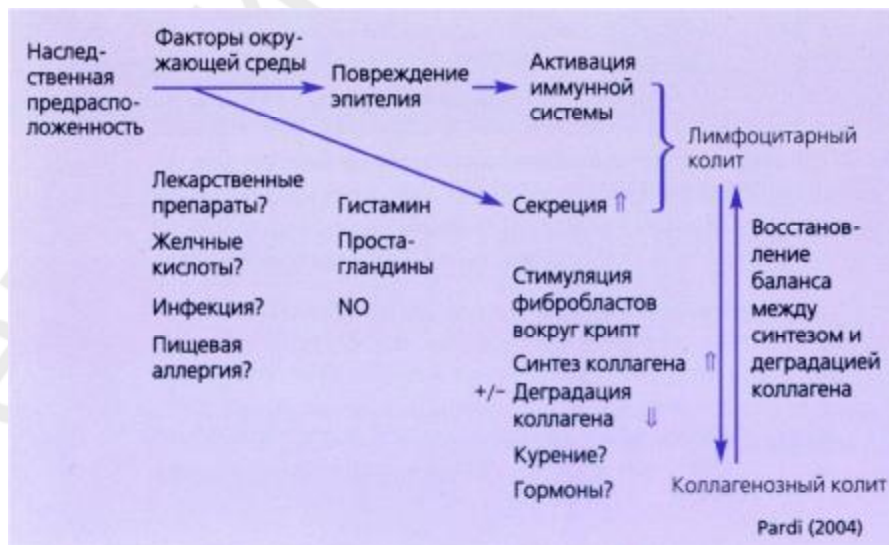


Рис. 2. Возможные патофизиологические механизмы при микроскопическом колите

Выдвинуто предположение, что прием НПВП ведет к повышению проницаемости мембраны слизистой оболочки кишечника, что, в свою очередь, облегчает проникновение агентов, содержащихся в его просвете. Изменения метаболизма желчных кислот позволяют сделать вывод о снижении всасывания желчных кислот в терминальном отделе подвздошной кишки.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При ЯК патологический процесс начинается со слизистой оболочки толстой кишки. Поверхностный эпителий уплощается, количество бокаловидных клеток резко уменьшается, крипты приобретают неправильную форму, в них развиваются микроабсцессы (рис. 3). Собственная пластинка слизистой оболочки становится отечной, инфильтрированной лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, на ней имеются сосудистые стазы и кровоизлияния.

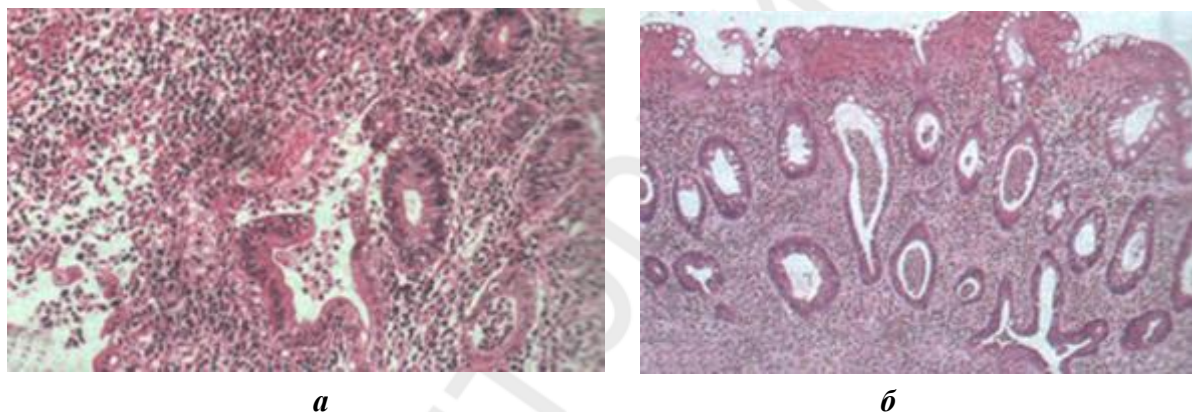


Рис. 3. Микрофото. ЯК. Крипт-абсцессы. Окраска гематоксилином и эозином:
a — увеличение $\times 180$; *б* — увеличение $\times 90$

В процессе хронизации воспаления гипертрофируется мышечная пластинка слизистой оболочки, увеличивается количество соединительной ткани и жира. Слизистая оболочка становится неровной за счет псевдополипов. Микроскопические проявления подразделяют на следующие:

- гистоархитектонические признаки;
- аномалии эпителия;
- признаки воспаления.

Гистоархитектонические признаки включают ветвление крипт, изменение их формы, атрофию крипт и неровность поверхности слизистой оболочки. К аномалиям эпителия относят снижение содержания муцина и панетоклеточную метаплазию (неоплазию). Признаками воспаления являются: повышение клеточности собственной пластинки слизистой обо-

лочки, базальный плазмцитоз, базальные лимфоидные агрегаты и эозинофилы собственной пластинки слизистой оболочки. Повреждение и заживление происходят одновременно, поэтому в биоптатах можно видеть все стадии воспаления — от острой фазы до эпителиальной регенерации.

Для убедительной диагностики ЯК должна быть проведена множественная биопсия из пяти отделов толстой кишки, включая прямую, а также из подвздошной кишки.

При БК воспалительный процесс на начальном этапе болезни формируется в подслизистом слое оболочки кишки и характеризуется макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией кишечной стенки. Типична неравномерная плотность инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки. Во всех слоях кишечной стенки могут возникать лимфоидные скопления (неполные гранулемы). Характерны гранулемы саркоидного типа (рис. 4). Они состоят из эпителиоидных и гигантских клеток типа Пирогова–Лангханса, окруженных фиброзным ободком и поясом из лимфоцитов. В отличие от туберкулезных гранул в них отсутствует казеозный распад в центре. Подобные гранулемы обнаруживают также в регионарных лимфоузлах.

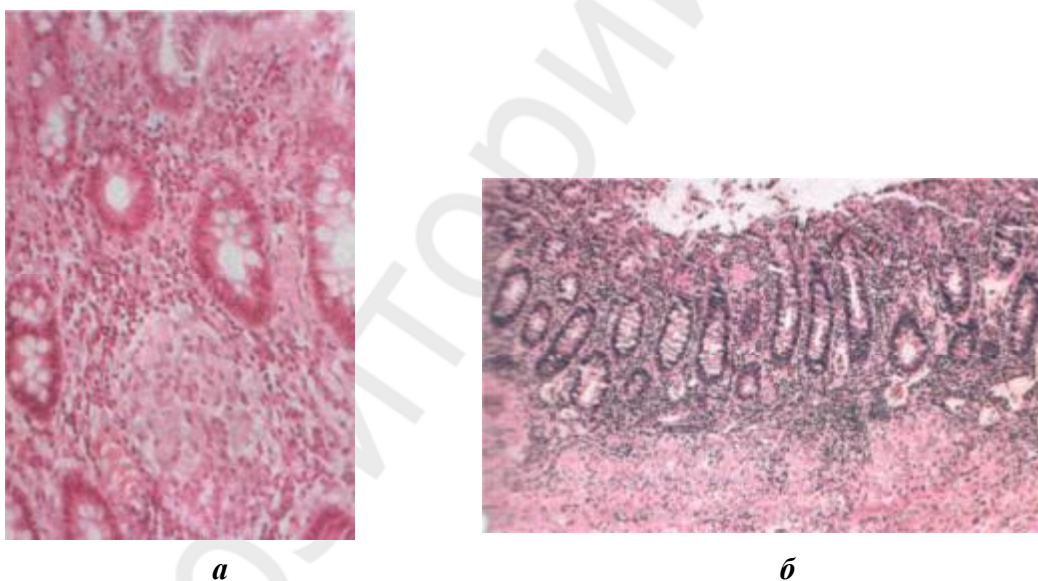


Рис. 4. Микрофото. БК тонкой кишки. Саркоидоподобная гранулема в слизистой оболочке:

а — тонкой кишки; *б* — толстой кишки

Следующий этап — формирование язв. Инфильтрация распространяется как на слизистую, так и серозную оболочку кишечной стенки, формируются множественные эрозии и глубокие узкие язвы в виде трещин, пронизывающие всю кишечную стенку. Перфорация язв приводит к образованию свищей. Третий этап — фиброз и трансмуральное поражение стенки кишки. Трансмуральное воспаление, глубокие язвы, отек и

фиброзные изменения стенки кишки создают условия для нарушения проходимости, возникновения свищей и абсцессов. Пораженные сегменты резко отграничены от смежных нормальных кишечных петель. Характерны изменения сосудов: артериолы утолщены, окружены соединительнотканными муфтами, сужающими просвет. Если в процесс вовлечена брыжейка, ее увеличивающиеся лимфоузлы содержат большое количество воспалительных клеток. Патологический процесс при БК может располагаться в любом отделе пищеварительного тракта — от ротовой полости до заднего прохода. Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдается примерно в 35 % случаев, подвздошной и толстой кишки — в 45 %, толстой кишки — в 20 %, изолированное поражение аноректальной области — в 3 % случаев.

При неопределенном колите всегда поражается прямая и ободочная кишка. Дифференциально-диагностические сложности с БК представляют случаи с преобладанием воспаления в ободочной кишке и с наличием гнездных изъязвлений, создающих ложное впечатление чередования участков нормальной и пораженной слизистой (рис. 5).



Рис. 5. Препарат толстой кишки больного с неопределенным колитом: *а* — непрерывное поражение, более выраженное в проксимальном отделе, с относительным сохранением прямой кишки; *б* — поражение, по морфологической характеристике похожее на ЯК, так как процесс непрерывный в дистальной части; в правой части имеются отдельные очаги воспаления и изъязвления, что дает основание для диагноза неопределенный колит

Микроскопическая картина неопределенного колита характеризуется обширными щелевидными язвами, рассекающими слизистую оболочку наподобие ножевых ран. Язвы могут достигать мышечной пластинки слизистой оболочки. Помимо щелевидных язв появляются участки с транс-

муральным поражением, которые сменяются минимально пораженной и даже нормальной слизистой оболочкой без признаков воспаления, деформации крипт и атрофии. Истинная природа неопределенного колита становится очевидной только в процессе его дальнейшего развития. Примерно у 80 % пациентов с неопределенным колитом устанавливают ЯК, у 15 % — БК.

Результаты генетических и иммунологических исследований последних лет дают все основания рассматривать ЯК и БК в качестве различных фенотипических вариантов единого ВЗК. Недифференцируемый неспецифический колит (ННК) также можно считать фенотипическим вариантом единого ВЗК, который характеризуется «перехлестом» диагностических признаков ЯК и БК.

Можно выделить 2 варианта патоморфоза единого ВЗК: агрессивный и неагрессивный.

Неагрессивный вариант патоморфоза характерен для большинства случаев ЯК. У больных в дебюте заболевания формируется типичная клинико-морфологическая картина ЯК, которая не меняется на протяжении жизни пациента. Этот вариант характеризуется легким течением: редкими рецидивами, хорошим терапевтическим ответом на аminosалицилаты и кортикостероиды, отсутствием кишечных и внекишечных осложнений.

Клинико-морфологическая картина ННК формируется в результате агрессивного варианта патоморфоза. Выделяют 2 его сценария (рис. 6).

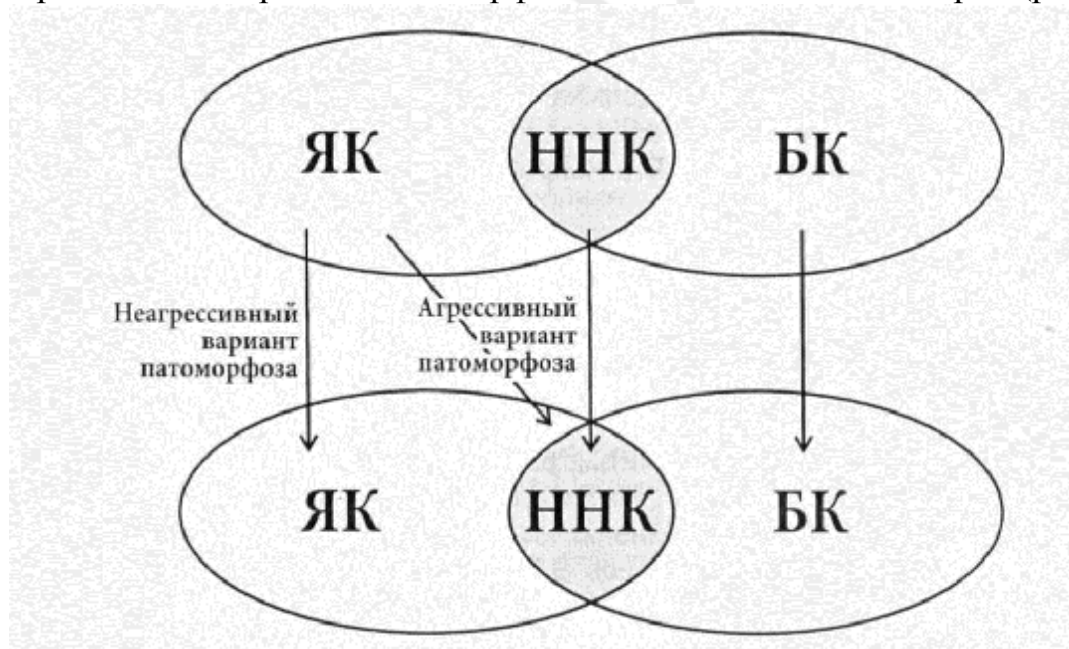


Рис. 6. Варианты патоморфоза ВЗК

В результате первого сценария агрессивного варианта патоморфоза уже в дебюте заболевания формируется морфологическая картина «перехлеста» диагностических признаков ЯК и БК, т. е. картина ННК. Этот

сценарий характерен для острых тяжелых форм ННК (молниеносный колит). Морфологическая картина ННК у некоторых больных может сохраняться на протяжении всей последующей жизни.

В результате второго сценария реализации агрессивного варианта патоморфоза ВЗК в дебюте заболевания формируется клинико-морфологическая картина, напоминающая ЯК. И лишь при дальнейших обострениях появляются диагностические признаки БК, что является основанием для изменения первоначального диагноза ЯК на ННК.

К морфологическим маркерам агрессивного варианта относятся: трансформация дистального поражения толстой кишки в тотальное, распространение воспаления за пределы слизистой оболочки толстой кишки, вовлечение в патологический процесс терминального отдела подвздошной кишки, возникновение перианальных поражений. Клиническими маркерами агрессивного варианта патоморфоза ВЗК являются: тяжелые атаки заболевания, трансформация хронического рецидивирующего течения в хроническое непрерывное, гормональная зависимость и резистентность.

КЛИНИКА

На формирование клинической картины ВЗК решающее влияние оказывают локализация и острота развития патологического процесса. Клиническая картина, как правило, складывается из трех компонентов: кишечных симптомов, внекишечных проявлений и системных признаков воспаления.

Кишечные симптомы

Главный симптом при ВЗК — экссудативная диарея, обусловленная проникновением воды и электролитов в кишку через поврежденную слизистую оболочку. Для ЯК характерна кровавая диарея с частотой стула 4–30 раз в сутки и более, в том числе и ночью. Частота стула при БК зависит от локализации поражения и обычно не превышает 10–12 раз. Возможна стеаторея. При ЯК отмечаются ректальные кровотечения и/или ректальные императивные позывы. Тенезмы возможны при БК с поражением прямой кишки, но в отличие от ЯК без крови. Боль в животе типична для БК, она носит схваткообразный или постоянный характер, локализуется чаще в правой подвздошной области. Сильная схваткообразная боль свидетельствует о трансмуральном поражении, сужении кишки и нарушении ее проходимости. При формировании абсцесса боль носит постоянный характер, сопровождается лихорадкой, лейкоцитозом. Абдоминальная боль не типична для ЯК. Однако сильная боль свидетельствует о вовлечении в воспалительный процесс висцеральной брюшины и может быть предвестницей

перфорации кишки при ЯК. Потеря массы тела характерна для пациентов с БК и поражением тонкого кишечника. При физикальном исследовании у пациентов с ЯК живот мягкий, умеренно вздутый. Если воспалительный процесс ограничивается слизистой оболочкой толстой кишки, живот может быть безболезненным. При БК можно выявить асимметрию живота за счет выпячивания правого нижнего квадранта. Пальпацией определяется инфильтрат тестоватой консистенции, обусловленный отежной уплотненной стенкой кишки или межкишечным абсцессом. При осмотре перианальной области выявляются: отек и мацерация кожи, мелкие трещины слизистой оболочки при ЯК; проктит или парапроктит, анальные трещины при БК с поражением прямой кишки.

Выделяют следующие клинические формы БК:

- острый илеит (илеотифлит);
- еюноилеит с синдромом тонкокишечной непроходимости (стенозирующая форма);
- хронический еюноилеит с синдромом нарушенного всасывания (СНВ);
- первично-хроническую форму;
- гранулематозный колит;
- гранулематозный проктит.

Острый илеит характеризуется приступом боли в правой подвздошной области, что приводит пациента в хирургический стационар с предполагаемым острым аппендицитом. При лапаротомии обнаруживают воспаление терминального отдела подвздошной кишки, иногда распространяющееся на слепую кишку, или перитонит в результате перфорации либо некроза участка пораженной кишки.

Стенозирующая форма длительное время протекает с неопределенной болью в животе и внекишечными манифестациями (эпизоды немотивированной лихорадки, боль в суставах, узловатая эритема и др.). При развитии заболевания в детстве пациент отстает в физическом и сексуальном развитии. При пальпации живота иногда обнаруживают инфильтрат в брюшной полости. В дальнейшем нарастают симптомы кишечной непроходимости: приступообразная боль в правой подвздошной области, сопровождающаяся рвотой, вздутием живота, громким урчанием, переливание с задержкой стула и газов. Появляется видимая на глаз перистальтика с периодически поднимающимися «валами». Диагноз подтверждается рентгенологически или во время лапаротомии.

Первично-хроническая форма характеризуется рецидивирующей диареей, анемией, гипопротеинемией и другими симптомами СНВ. Выраженность болевого синдрома и лихорадки зависит от степени воспаления и нарушения проходимости кишки.

Гранулематозный колит с локализацией в ободочной кишке характеризуется болью в животе, лихорадкой, неоформленным стулом, иногда с примесью крови и слизи.

Гранулематозный проктит проявляется длительно незаживающими трещинами и свищами заднего прохода. Наличие хронических перианальных поражений имеет место у $\frac{1}{3}$ пациентов. Если процесс локализуется только в толстой кишке, то клиническая картина неотличима от таковой при ЯК.

СИСТЕМНЫЕ ПРИЗНАКИ ВОСПАЛЕНИЯ

Системные признаки воспаления ассоциируются с активностью воспалительного процесса: лихорадкой, тахикардией, слабостью, анемией, лейкоцитозом со сдвигом влево, тромбоцитозом, увеличением СОЭ, повышением С-реактивного протеина (СРП). Большинство симптомов системного воспалительного ответа связаны с эффектами провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6. Выраженные признаки интоксикации могут быть следствием септицемии, развивающейся при увеличении проницаемости патологически измененной слизистой оболочки толстой кишки.

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Поражение различных органов и систем у пациентов с ВЗК может быть внекишечным проявлением, осложнением и последствием основного заболевания, результатом побочного действия лекарственных препаратов или проявлением случайно сочетающихся заболеваний (рис. 7, 8).

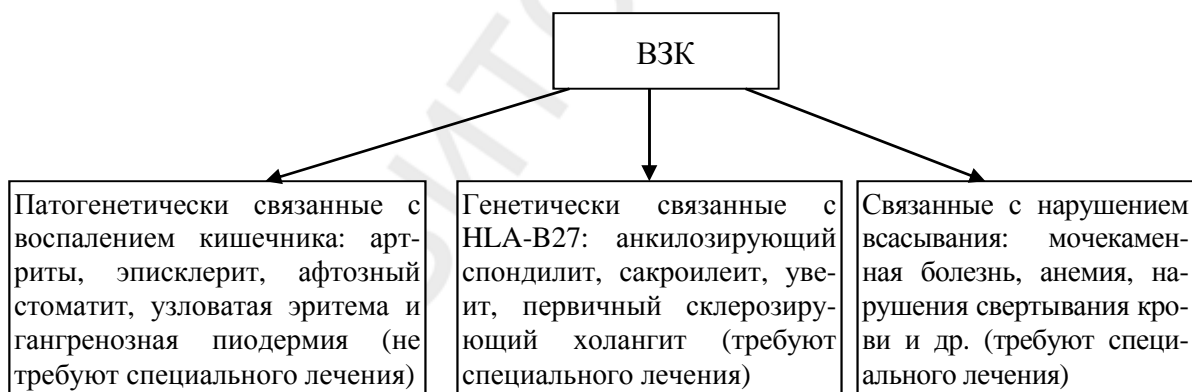


Рис. 7. Патогенез внекишечных проявлений при ВЗК

Классификация внекишечных проявлений ВЗК следующая:

1. Связанные с острым воспалением в кишечнике:
 - поражение кожи и слизистой полости рта;
 - периферические артриты;
 - поражения глаз.

2. Ассоциированные состояния:
 - анкилозирующий спондилит и сакроилеит;
 - болезни печени;
 - пульмонологические, кардиологические, сосудистые и гематологические проблемы.
3. Последствия мальабсорбции (резекция или хроническое воспаление):
 - дефицитные состояния;
 - амилоидоз;
 - мочекаменная болезнь;
 - эндокринные нарушения.
4. Медикаментозно-индуцированные состояния.

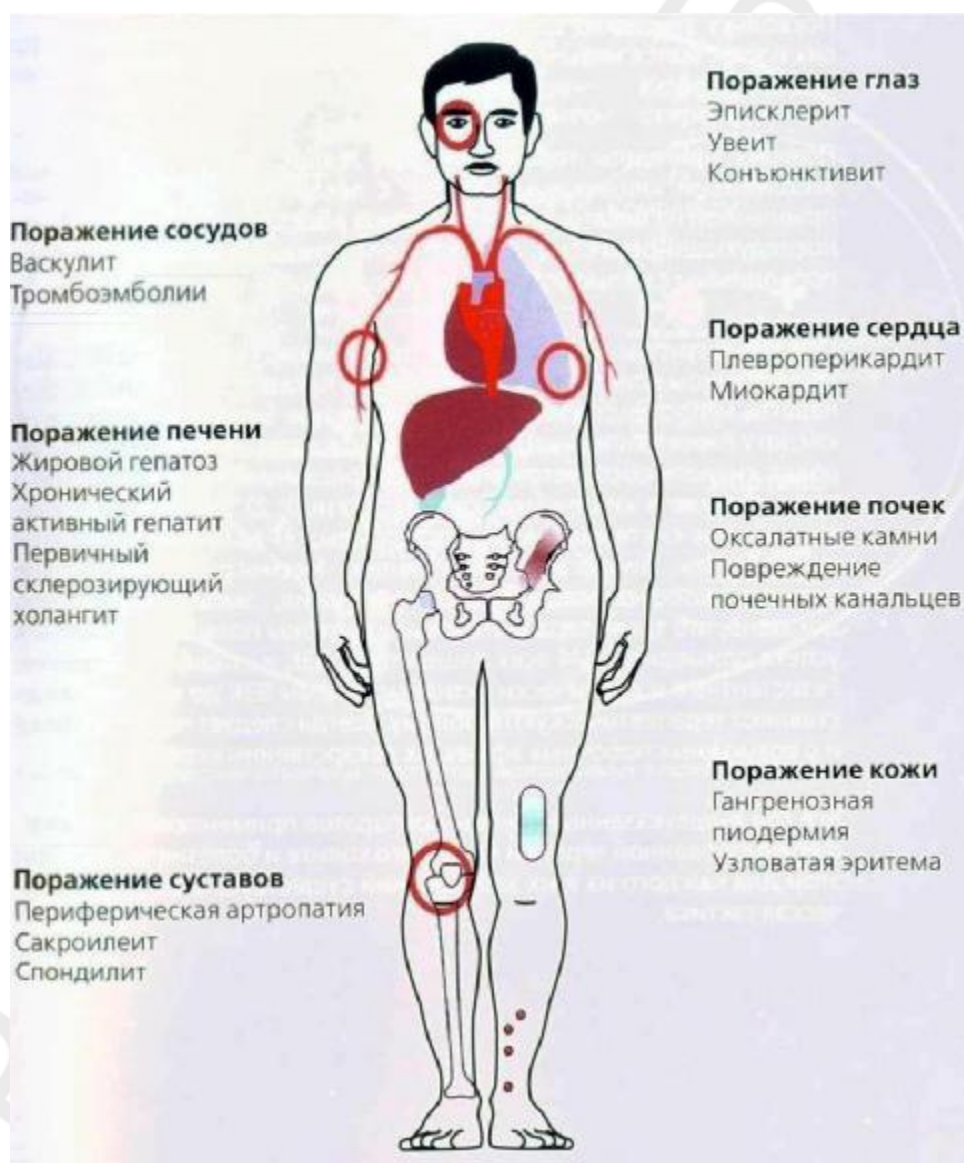


Рис. 8. Внекишечные проявления заболевания

Узловатая эритема представляет собой возвышающиеся, мягкие, болезненные, неизъязвляющиеся эритематозные узлы, расположенные чаще всего в претибиальной области на голени. Они встречаются в 1–9 % случаев с преобладанием у женщин (соотношение 5 : 1).

Гангренозная пиодермия. Классическая форма характеризуется болезненным изъязвлением кожи с пурпурно-фиолетовыми подрытыми краями (рис. 9). Язва обычно меньше 4 см в диаметре, в отдельных случаях процесс может быть более распространенным. Этому способствует особое состояние, получившее название патергии, когда изменения на коже формируются и прогрессируют под влиянием любой механической травмы. Диагностируется гангренозная пиодермия клинически. К биопсии прибегают в сомнительных случаях для исключения васкулита или инфекции. Гистологически патогномоничных признаков заболевания нет, выявляется интенсивный нейтрофильный инфильтрат в дерме и подкожных тканях, иногда с эпителиоидными гранулемами, возможны фибриноидный некроз и кровоизлияния. Высок риск вторичной инфекции. Частота встречаемости составляет 0,5–2 % всех пациентов с ВЗК.



Рис. 9. Гангренозная пиодермия. Обширная язва на латеральной поверхности голени с подрытыми краями, окруженная венчиком некротизированной кожи

Пустулезная сыпь может быть представлена папулонекротической сыпью или изъязвлением эритематозных бляшек. Их рассматривают как атипичное проявление гангренозной пиодермии.

Синдром Свита представляет собой уртикарную сыпь на голове, шее и верхних конечностях. Гистологически это нейтрофильный дерматоз. Синдром Свита предшествует ВЗК в 20 % случаев.

Поверхностный васкулит — пурпура на нижних конечностях без вовлечения внутренних органов. Диагноз должен быть верифицирован гистологическим и иммунофлюоресцентным исследованием биоптатов кожи.

Анкилозирующий спондилоартрит — серонегативная воспалительная артропатия, характеризующаяся сакроилеитом и прогрессирую-

щим анкилозом суставных поверхностей позвонков. Анкилозирующий спондилоартрит встречается у 1–6 % пациентов с ВЗК, соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 1. Клинические критерии диагностики включают: боли в нижней части спины, продолжающиеся свыше трех месяцев, облегчающиеся физической нагрузкой; ограничение подвижности позвоночника в двух проекциях и снижение экскурсии грудной клетки. При сочетании любого из этих клинических признаков с двусторонним сакроилеитом 2–4-й степени или односторонним илеитом 3–4-й степени диагноз не вызывает сомнений. Золотым стандартом диагностики сакроилеита является ядерная магнитно-резонансная томография.

Изолированный сакроилеит — воспаление в крестцово-подвздошных суставах без доказательства прогрессирующего заболевания позвоночника. По рентгенологическим данным распространенность изолированного сакроилеита достигает 18 %, компьютерными исследованиями он выявляется у 32 % больных, радиоизотопной сцинтиграфией — у 52 % пациентов с БК и 42 % с ЯК. У большинства пациентов изолированный сакроилеит протекает бессимптомно, у небольшой части проявляется болями в спине.

Периферический артрит встречается у 10–20 % пациентов с ВЗК. Наблюдается два его типа. Периферический артрит 1-го типа характеризуется поражением крупных суставов: коленных, голеностопных, запястных. В одно и то же время страдает не более 4 суставов. Данный тип протекает как саморазрешающийся процесс, связанный с обострением ВЗК. Его продолжительность составляет 5–10 недель. При исследовании суставы болезненные, горячие на ощупь, они содержат выпот. Пациенты с данным заболеванием имеют повышенный риск узловой эритемы и увеита. Периферический артрит 2-го типа — симметричный полиартрит, развивающийся независимо от активности ВЗК и имеющий хроническое течение со средней продолжительностью 3 года. Поражаются 5 и более суставов, наиболее часто мелкие суставы рук. Периферический артрит 2-го типа часто сочетается с увеитом и никогда с узловой эритемой. Диагноз устанавливается клинически, специфических рентгенологических признаков нет. При наличии выпота в полость производится аспирация в целях дифференциальной диагностики с подагрическим, септическим артритами.

Остеопороз. Согласно определению ВОЗ, остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы и нарушением микроархитектоники костной ткани с последующим увеличением ломкости кости, что обуславливает восприимчивость к переломам. Деминерализация кости и остеопороз у пациентов с ВЗК впервые описаны в 1984 г. С возрастом риск переломов повышается.

Глазные проявления имеют место у 3 % пациентов с ЯК и у 5 % с БК. Наиболее часто возникает ирит (60 %), эписклерит (30 %), увеит (10 %). Соотношение женщин и мужчин составляет 3 : 1.

Ирит — воспаление радужной оболочки, проявляющееся болью, светобоязнью, снижением и нечеткостью зрения, покраснением, уменьшением размера зрачка.

Эписклерит — воспаление богатого сосудами наружного слоя склеры, расположенного непосредственно под конъюнктивой (рис. 10). Эписклерит можно предполагать при остром покраснении одного или двух глаз, проявляющемся чувством жжения или раздражения. Он не ассоциирован с потерей зрения, светобоязнью или нарушением зрачкового ответа на свет. Зрачок не изменен. При глазном исследовании обнаруживают белые участки склеры между инъецированными сосудами. Наряду с легкими формами эписклерита существуют и прогностически неблагоприятные его варианты — задний эписклерит, некротический, ассоциированный с кератитом.

Увеит может локализоваться в передней камере, захватывая ирис и цилиарное тело, и реже в задней камере с вовлечением в процесс стекловидного тела, хориона и сетчатки (рис. 11). Пациенты отмечают боль и ощущение песка в глазах, фотофобию, нечеткость видимых предметов. Увеит, как правило, односторонний. Он может быть острым или хроническим. Острый начинается неожиданно с боли и покраснения глаза, светобоязни; хронический развивается исподволь с утраты контрастности или ясности изображения.



Рис. 10. Эписклерит. На фоне фокальной гиперемии между расширенными сосудами видны белые участки склеры. Зрачок нормального вида без круговой гиперемии



Рис. 11. Передний увеит. Воспаление сосудистых слоев радужки и цилиарного тела. Интенсивная гиперемия начинается сразу за зрачком и распространяется радиально. Зрачок сужен

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Биопсия печени в общей популяции пациентов с ВЗК выявила существенные гистологические изменения в 5–10 % случаев. ПСХ развивается у пациентов с распро-

страненным ЯК и с БК исключительно толстокишечной локализации. Распространенность составляет 5,5 на 1 млн пациентов при тотальном поражении ЯК и только 0,5 на 1 млн при дистальных формах. ПСХ может предшествовать симптомам колита за 4 года и более и, наоборот, может развиваться спустя многие годы после колпроктэктомии. Наиболее часто пациенты жалуются на слабость, абдоминальную боль, повышение температуры, зуд, потерю массы тела. Желтуха и синдром портальной гипертензии обнаруживаются на поздних стадиях заболевания. При физикальном исследовании выявляются: гепатоспленомегалия, гиперпигментация, расчесы. Биохимическим маркером ПСХ служит повышение уровня щелочной фосфатазы в 3–10 раз. Аланиновая и аспарагиновая трансаминазы возрастают незначительно (в 2–3 раза). У пациентов с ПСХ с различной частотой обнаруживают повышенный уровень IgM, антинейтрофильные, перинуклеарные и антиядерные антитела, антитела к гладкой мускулатуре, кардиолипину и *Saccharomyces cerevisiae*. Золотой стандарт диагностики ПСХ — эндоскопическая ретроградная холангиография. Типичные холангиографические данные включают множественные стриктуры с мешотчатыми расширениями между ними (симптом «бус», рис. 12).

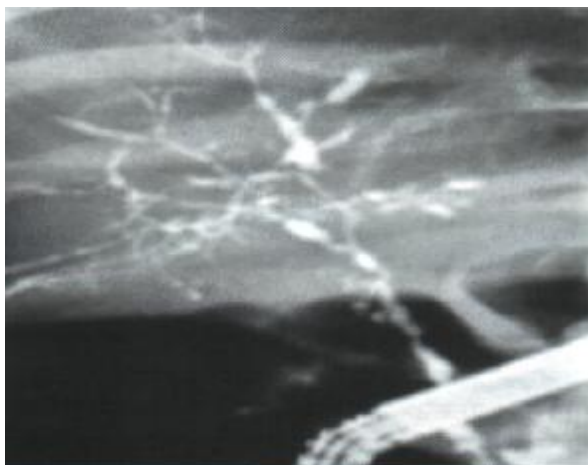


Рис. 12. Первичный склерозирующий холангит при ЯК. Холангиограмма демонстрирует мультифокальные сужения внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующихся с мешотчатыми расширениями (симптом «бус»)

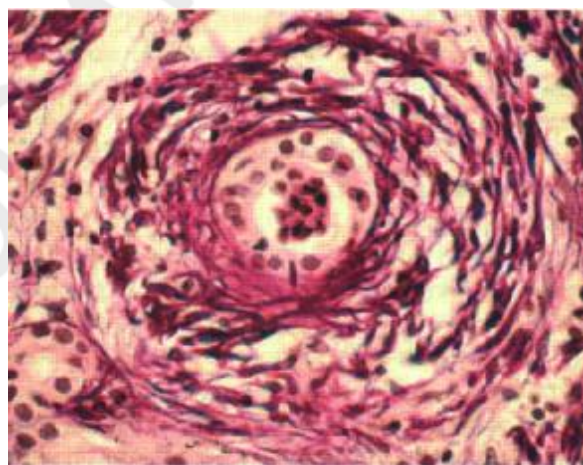


Рис. 13. Первичный склерозирующий холангит. Мелкий желчный проток со значительно утолщенной склерозированной стенкой и пролиферацией эпителия ($\times 200$). Окраска гематоксилин-эозином

Обычно страдают как внутри-, так и внепеченочные протоки. Изолированное поражение внутрипеченочных протоков имеет место у 20 % больных, внепеченочных — у 5 %. Часто стриктуры располагаются в печени диффузно, они короткие и циркулярные по внешнему виду. Альтернативой является магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Биопсия печени является дополнительным исследованием, необходимым не столько для ве-

рификации диагноза, сколько для уточнения стадии заболевания. При морфологическом исследовании печени в поперечном срезе можно видеть суженные протоки, стенки которых в 8 раз толще обычных (рис. 13).

Воспаление и плотный концентрический фиброз поражают подслизистую основу и другие глубже лежащие слои желчных протоков, однако сама слизистая остается малоизмененной. Отмечается атрофия и обеднение мелких желчных протоков. Более крупные протоки окружены муфтой из воспаленной фиброзной ткани, слои которой разделены отеком и создают вид луковичной шелухи. Портальные тракты воспалены и склерозированы, но воспаление более легкое, чем при первичном билиарном циррозе. Гистологическая картина может включать каникулярный холестаз вследствие обструкции крупных протоков.

Предложено 4 стадии развития хронического гепатита, ассоциированного с ПСХ, по которым можно оценить клиническое течение и исход заболевания:

– 1-я стадия (портальная) — портальный гепатит или изменения желчных протоков с минимальным перипортальным воспалением и фиброзом. Портальные тракты не увеличены. Необязательными признаками являются портальный отек или фиброз; паренхиматозные изменения небольшие;

– 2-я стадия (перипортальная) — перипортальный фиброз с перипортальным гепатитом или без него, выраженное увеличение портальных трактов с интактными, вновь образованными ограничивающими пластинами. Билиарный и фиброзирующий ступенчатый некроз может отсутствовать. К необязательным признакам относятся: портальный отек и фиброз, пролиферация протоков и канальцев, признаки фиброзного, лимфоидного или смешанно-клеточного холангита;

– 3-я стадия (септальная) — септальный фиброз или мостиковидный фиброз. Желчные протоки резко повреждены или отсутствуют. В паренхиме обнаруживаются билиарный и фиброзный ступенчатый некроз и ассоциированные изменения, такие как отложения меди. Необязательные признаки те же, что и в предыдущих стадиях;

– 4-я стадия (цирротическая) — билиарный цирроз. Желчные протоки исчезают, но паренхиматозные изменения более выражены, чем в 3-й стадии. Необязательные признаки те же, что и в предыдущих стадиях.

Диагностические критерии ПСХ включают типичные холангиографические изменения, согласующиеся с ними клинические и биохимические данные, а также исключение других причин вторичного склерозирующего холангита (врожденные аномалии, ишемия, химическое повреждение, хирургические вмешательства, холедохолитиаз, опухоли, СПИД). В развитии ПСХ имеют значение: генетическая предрасположенность, иммунопатологические механизмы, экзогенные факторы внешней среды.

Редкие внекишечные проявления БК следующие:

- везикуло-пустулезные, эритематозные, язвенно-деструктивные гранулематозные поражения кожи и слизистых оболочек;
- синдром Свита (острый дерматоз, пиодермия);
- саркоидные рубцы, васкулит Шенлейн–Геноха;
- алопеция;
- гранулематозный хейлит, вульвит, стоматит;
- миопатия;
- аортит, болезнь Такаясу;
- гранулематозный трахеобронхит, саркоидоз;
- гранулематозный гепатит, холестатический гепатит, первичный склерозирующий холангит;
- нефротический синдром, амилоидоз;
- периферическая нейропатия;
- эпилептические припадки;
- депрессия.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОЛЛАГЕНОЗНОГО И ЛИМФОЦИТАРНОГО КОЛИТА

Водянистая диарея — патогномичный симптом коллагенозного колита, наблюдающийся почти у всех пациентов. К другим клиническим симптомам относятся: диарея в ночное время, потеря массы тела, боли в животе, метеоризм, общая слабость, частота стула до 20 раз в сутки, объем стула до 5 л в сутки, стеаторея, лейкоциты в кале, редко примесь слизи и крови в кале, внекишечные проявления в виде артрита (не более чем у 5–10 % пациентов). Характерно длительное доброкачественное течение заболевания. Коллагенозный колит может сочетаться с другими заболеваниями аутоиммунной природы: синдромом Рейно, ревматоидным артритом, псориазом, спру, гипер- и гипотиреозом.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Обязательные инструментальные исследования следующие:

- пальцевое исследование прямой кишки;
- колоноскопия с биопсией;
- ирригоскопия;
- фиброгастродуоденоскопия с биопсией;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- обзорная рентгенография органов брюшной полости.

Дополнительные инструментальные исследования:

- дуодено-еюнальная биопсия для оценки виллиозной атрофии;
- энтерография;
- компьютерная томография органов брюшной полости;
- магнитно-резонансная томография;
- радионуклидные исследования;
- хромоэндоскопия;
- капсульная эндоскопия.

Обязательные лабораторные исследования:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- альфа-амилаза мочи;
- анализ кала на скрытую кровь;
- анализ кала на паразиты;
- анализ кала на микрофлору;
- биохимическое исследование крови: глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий белок, альбумин, СРП, сывороточное железо;
- исследование иммунного статуса (классы сублимфоцитов, циркулирующие иммунные комплексы, уровни иммуноглобулинов, фагоцитарная активность);
- анализ крови на антиглиадиновые антитела;
- копрограмма.

Дополнительные лабораторные исследования:

- определение калия, натрия, кальция и хлоридов в сыворотке крови.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

Таблица 2

Критерий	БК	ЯК
<i>Клинические признаки</i>		
Ректальные кровотечения	Редко, наблюдаются при поражении прямой кишки	Постоянно в период обострения
Диарея	До 4–6 раз в сутки, стул кашицеобразный	Стул частый, водянистый, часто в ночное время
Запор	Более типичен	Редко
Боль в животе	Типична, разной интенсивности	Чаще возникает перед актом дефекации и стихает после опорожнения кишечника

Критерий	БК	ЯК
Пальпируемый инфильтрат в брюшной полости	Встречается часто	Отсутствует в правой подвздошной области
Перфорации	Типичны (прикрытые)	Возникают только на фоне токсической дилатации толстой кишки
Внутренние свищи	Типичны, возникают из язв-трещин	Не встречаются
Наружные свищи	Открываются на переднюю брюшную стенку, чаще всего в операционных рубцах	Не встречаются
Кишечная непроходимость	Возникает чаще при наличии стриктур	Обычно не наблюдается
Раковое перерождение	Редко	Часто, при длительности болезни более 10 лет и тотальном колите
Поражение перианальной области	Встречается часто	Иногда изменения кожи вокруг заднего прохода за счет диареи
Стриктуры	Часты	Нетипичны, чаще при малигнизации
Распространение процесса	Возникает в любом отделе ЖКТ, прямая кишка может быть не поражена	Всегда начинается в прямой кишке, диффузно распространяется в проксимальном направлении. Тонкая кишка не поражается
<i>Эндоскопические признаки</i>		
Наружный осмотр перианальной области	Часто отек, изъязвления, свищи и нагноение	Кожа не изменена или раздражена из-за частого жидкого стула
Активная стадия болезни	В 50 % случаев в прямой кишке небольшой отек и гиперемия слизистой оболочки или изменения отсутствуют. В остальных случаях очаговый проктит с изменениями в виде буллезной мостовой, глубокими язвами, деформацией кишки. Между язвами сохраняются участки нормальной слизистой оболочки. Более интенсивно поражается правая половина толстой кишки	Диффузный отек, мелкая зернистость, гиперемия слизистой оболочки, контактная кровоточивость, отсутствие сосудистого рисунка, в тяжелых случаях — поверхностные язвы, псевдополипы
Период ремиссии	Нормальная или атрофическая слизистая оболочка	Отек слизистой оболочки и подслизистой основы, рубцевание язв, сохранение ригидности и сужения кишки

Критерий	БК	ЯК
<i>Рентгенографические признаки</i>		
Сужение просвета кишки	Локальное, иногда непроходимость за счет стриктуры	Равномерное, на значительном расстоянии
Укорочение толстой кишки	Часто наблюдается в хронических случаях, связано с мышечным спазмом	Нехарактерно
Язвенные дефекты	Редкие, в виде глубоких трещин двойного контура и спикuloобразных выступов	В тяжелых случаях множественные, в пределах слизистой оболочки
Эвакуация бария из толстой кишки	Замедленная	Нормальная или ускоренная
Контрактильная способность	Сохранена	Снижена или полностью утрачена
Поражение тонкой кишки	Отсутствует	Частое, прерывистое, со свищами и стриктурами
<i>Патоморфологические признаки</i>		
Гистологические признаки	Лимфоцитарная инфильтрация, трансморальное прерывистое распространение поражений, очаговая лимфоидная гиперплазия; фиброз всех слоев стенки; щелевидные язвы; эпителиоидно-клеточные гранулемы в подслизистом слое; абсцессы крипт (редко); содержание бокаловидных клеток не изменено (в толстой кишке)	Последовательная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, ограниченная слизистой оболочкой; абсцессы крипт; уменьшение содержания бокаловидных клеток
<i>Признаки УЗИ</i>		
Активная стадия болезни	Утолщение стенки кишечника, участки стенозов, опухолевидные конгломераты, абсцессы в брюшной полости, свищи	Изменение структуры кишечной стенки: появление двухслойности за счет отека слизистой оболочки и подслизистой основы; наличие свободной жидкости между петлями кишечника и воспалительного инфильтрата (конгломераты из петель кишечника, отежной окружающей клетчатки с зонами повышенной и пониженной эхогенности)
<i>Лабораторные признаки (не специфичны)</i>		
Изменение общего анализа	Увеличение СОЭ, лейкоцитоз	
Изменение биохимического анализа крови	Повышение белков острой фазы воспаления (α -2- и β -глобулинов); повышение кислого α -1-гликопротеина; снижение альбумина, гемоглобина, железа, ферритина	

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА С МИКРОСКОПИЧЕСКИМ КОЛИТОМ

БК и ЯК поражают обычно лиц молодого возраста, причем существенных половых различий не отмечается. Микроскопический колит наиболее часто встречается у лиц старше 50 лет, причем 80 % пациентов составляют женщины. Диарея при микроскопическом колите обычно бывает водянистой, тогда как при БК стул может быть как водянистым, так и кашицеобразным, а также содержать примесь крови. Общее самочувствие у пациентов с микроскопическим колитом обычно не ухудшается или нарушается лишь незначительно. Масса тела может снижаться. При эндоскопическом исследовании у больных БК и ЯК выявляются типичные изменения слизистой оболочки кишечника (язвы, афты, геморрагии), тогда как у пациентов с микроскопическим колитом слизистая оболочка кишечника остается нормальной. Диагноз должен быть подтвержден результатами гистологического исследования. Коллагенозный и лимфоцитарный колиты характеризуются значительным увеличением содержания внутриэпителиальных лимфоцитов (более 20 на 100 эпителиальных клеток). Патологическое утолщение коллагеновых волокон является патномоничным признаком коллагенозного колита и не встречается при других заболеваниях.

Исключить колиты инфекционной этиологии помогают серологические маркеры (титр антител), а также прямое выявление возбудителей в микробиологическом анализе кала, мазках со слизистой оболочки и ее биоптатах. Дифференциально-диагностическими признаками псевдомембранозного колита являются: связь с антибактериальной терапией, появление в кале токсина *Clostridium difficile* и выздоровление после отмены антибиотиков и назначения ванкомицина. При ишемическом колите выявляются пальпаторные и аускультативные признаки поражения брюшного отдела аорты и ее ветвей, отсутствует диарея и симптомы интоксикации, свойственные ВЗК, и должна быть подтверждена сосудистая патология инструментальными исследованиями (УЗИ, селективная ангиография). Локализуется поражение в сигмовидной кишке, селезеночном углу; характерно прерывистое поражение с четкой демаркационной линией, гистологически — исчезновение вследствие некроза поверхностного эпителия и эпителия крипт при сохранении собственной пластинки и очертаний крипт; отек и пропитывание фибрином собственной пластинки и слизистой оболочки, внутрислизистые геморрагии, отложения гемосидерина; степень повреждения значительно превышает степень реактивных воспалительных изменений.

ДИАГНОСТИКА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Степень активности БК может быть определена с помощью индекса, предложенного W. Best и соавт. в 1976 г. (табл. 3).

Значения каждого показателя умножаются на соответствующий коэффициент. Полученные результаты записываются в графе «Баллы». Значения менее 150 свидетельствуют о ремиссии БК, 150–220 — низкой активности и легком течении, 221–450 — средней тяжести течения, более 450 — высокой активности и тяжелом течении заболевания.

Таблица 3

Расчет индекса активности БК по W. Best

Показатель	Коэффициент	Баллы
Число дефекаций неоформленным стулом за последнюю неделю	× 2	...
Интенсивность боли в животе в течение недели: – 0 — нет боли, – 1 — легкая боль, – 2 — выраженная боль, – 3 — сильная боль	× 5	...
Самочувствие в течение недели: – 0 — хорошее, – 1 — удовлетворительное, – 2 — плохое, – 3 — очень плохое	× 7	...
Дефицит массы тела, вычисляемый по формуле $1 - \frac{\text{фактическая масса тела, кг}}{\text{должная масса тела, кг}}$	× 100	...
Напряжение живота при пальпации: – 0 — нет, – 2 — сомнительно, – 5 — есть	× 10	...
Необходимость в симптоматическом лечении диареи: – 0 — нет, – 1 — есть	× 30	...
Другие симптомы, связанные с БК (наличие каждого симптома — 1, отсутствие — 0): 1) боль в суставах, артриты; 2) иридоциклит, увеит; 3) узловатая эритема, пиодермия, афтозный стоматит; 4) анальный свищ, параректальный абсцесс; 5) свищи и абсцессы другой локализации; 6) температура тела более 37,5 °С в течение недели	× 20	...
Гематокрит. Разница между должным и фактическим (норма: мужчины — 47; женщины — 42)	× 6	...

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Классификационно-оценочные критерии ЯК представлены в табл. 4, 5.

Таблица 4

Клиническая характеристика ЯК

Клиническая форма	Течение	Степень активности	Степень тяжести
Острая (фульминантная)	Быстро прогрессирующее	Обострение	Легкая
Хроническая	Непрерывно рецидивирующее	Затухающее обострение	Средняя
	Рецидивирующее	Ремиссия	Тяжелая
	Латентное (стертое)		

Таблица 5

Анатомическая характеристика ЯК

Протяженность	Макроскопическая	Микроскопическая
Проктит	Эрозивно-геморрагический колит	Преобладание деструктивно-воспалительного процесса
Проктосигмоидит		Уменьшение воспалительного процесса с элементами репарации
Субтотальное поражение	Язвенно-деструктивный колит	Последствия воспалительного процесса
Тотальное поражение		

Индекс активности ЯК. Для оценки активности ЯК пользуются шкалой Мейо, представленной D. Rachmilewitz в 1989 г. Шкала сочетает в себе клиническую и эндоскопическую оценки ЯК и включает четыре показателя: частоту стула, ректальные кровотечения, эндоскопическую оценку и оценку общего состояния больного. Степень тяжести каждого показателя оценивается по 4-балльной шкале, согласно которой 0 баллов соответствует норме. Индекс активности ЯК по шкале Мейо равен сумме четырех показателей и может изменяться от 0 до 12 (максимальное количество баллов).

Шкала Мейо для оценки активности ЯК:

1. Частота стула:

- 0 — нормальный;
- 1 — в 2 раза чаще, чем до болезни;
- 2 — 3–4 раза в сутки;
- 3 — 5 раз и более.

2. Ректальные кровотечения:

- 0 — нет видимой крови;
- 1 — прожилки крови, нерегулярные;
- 2 — частое присутствие крови в стуле;
- 3 — кровь в стуле, регулярно.

3. Эндоскопические изменения:

- 0 — норма или неактивная стадия болезни;
- 1 — средняя степень тяжести: гиперемия, нечеткость сосудистой сети, повышенная ранимость;
- 2 — выраженная стадия: значительная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, кровоточивость при контакте с эндоскопом, эрозии;
- 3 — тяжелая стадия: спонтанная кровоточивость, изъязвления и т. д.

4. Общая оценка состояния больного:

- 0 — хорошее (нормальное);
- 1 — удовлетворительное;
- 2 — средней степени тяжести;
- 3 — тяжелое.

Клиническая шкала Мейо является подразделом, включающим все показатели индекса активности, за исключением эндоскопической оценки, и представляет собой оценку симптомов, имеющихся у больного (частота стула и ректальное кровотечение), и оценку состояния больного. Сумма баллов трех клинических показателей шкалы Мейо может изменяться от 0 до 9 (максимальное количество баллов).

Больной должен оценивать и записывать симптомы (частоту стула и ректальное кровотечение) в дневнике каждый вечер. Баллы (0, 1, 2 или 3) каждого показателя отражают средний балл за последние 3 дня, предшествующие осмотру врачом. Кроме того, больной должен оценивать и записывать в дневнике другие симптомы, например дискомфорт в животе. Симптомы и общее самочувствие следует оценивать в баллах:

- 0 — нет;
- 1 — легкий признак;
- 2 — умеренный;
- 3 — выраженный.

Самочувствие может быть хорошим (0 баллов), немного хуже, чем в норме (1 балл), и плохим (2 балла). Данные оценки помогут подсчитать общую оценку состояния больного.

Балл общей оценки должен отражать симптомы, записанные больным, данные ректороманоскопии, объективные симптомы и состояние больного:

- 0 баллов — отсутствие симптомов колита, хорошее самочувствие и нормальная эндоскопическая картина;
- 1 балл — легкие симптомы и легкая степень воспаления;
- 2 и 3 балла — наличие более выраженных нарушений.

Эндоскопическая оценка должна проводиться с помощью эндоскопического индекса шкалы Мейо, а оценка гистологических препаратов —

по шкале Гебса. Шкала Гебса представляет собой систему классификации гистологической активности ЯК.

Выделяют 4 степени тяжести, которые подразделяются на 4 подгруппы в зависимости от степени выраженности патологии.

Гистологическая шкала Гебса — степени воспаления слизистой оболочки толстой кишки при ЯК:

Степень 0 — структурные изменения:

- 0.0 — нормальная структура;
- 0.1 — незначительные патологические изменения;
- 0.2 — умеренные диффузные или мультифокальные изменения;
- 0.3 — выраженные диффузные или мультифокальные изменения.

Степень 1 — хроническая воспалительная инфильтрация собственной пластинки:

- 1.0 — не повышена;
- 1.1 — незначительная;
- 1.2 — умеренная;
- 1.3 — значительная.

Степень 2 — нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация собственной пластинки:

- 2А (эозинофилы) — нет;
- 2А.0 — не повышена;
- 2А.1 — незначительная;
- 2А.2 — умеренная;
- 2А.3 — значительная;
- 2В (нейтрофилы) — нейтрофилы в собственной пластинке;
- 2В.0 — отсутствуют;
- 2В.1 — незначительное увеличение;
- 2В.2 — умеренное увеличение;
- 2В.3 — значительное увеличение.

Степень 3 — межэпителиальные нейтрофилы:

- 3.0 — отсутствуют;
- 3.1 — вовлечено менее 5 % крипт;
- 3.2 — вовлечено менее 50 % крипт;
- 3.3 — вовлечено более 50 % крипт.

Степень 4 — деструкция крипт:

- 4.0 — отсутствует;
- 4.1 — возможно локальное повышение количества нейтрофилов в части крипт;
- 4.2 — возможны признаки истончения;
- 4.3 — явная деструкция крипт.

Степень 5 — эрозирование или изъязвление, грануляции:

- 5.0 — отсутствие эрозий, язв и грануляций;
- 5.1 — пролиферация эпителия в области воспаления;
- 5.2 — возможно эрозирование — очаговая отслойка;
- 5.3 — явные эрозии;
- 5.4 — язва или грануляционная ткань (псевдополипы).

При оценке активности ЯК выделяют легкую, среднюю и высокую активность, а также ремиссию заболевания. Для определения степени активности в клинической практике наиболее удобной признается шкала Truelove и Witts, современная модификация которой представлена в табл. 6.

Таблица 6

Активность ЯК в соответствии с адаптированными критериями Truelove и Witts

Критерий	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Дефекации с кровью в сутки	Менее 4	4 или более, если	6 и более и
Пульс, уд./мин	Менее 90	90 и менее	Более 90 или
Температура, °С	Менее 37,5	37,8 и менее	Более 37,8 или
Гемоглобин, г/л	Более 11,5	10,5 и более	Менее 10,5 или
СОЭ, мм/ч	Менее 20	30 и более	Более 30 или
Или СРБ, мг/л	Норма	30 и менее	Более 30

На критериях Truelove и Witts основана **Монреальская классификация активности ЯК:**

- клиническая ремиссия — нет симптомов;
- легкая активность — стул не более 4 раз в сутки, с кровью или без нее, нет системных проявлений, маркеры воспаления (СОЭ) не изменены;
- умеренная активность — стул более 4 раз в сутки, минимальные системные признаки воспаления;
- высокая активность — стул с кровью не менее 6 раз в сутки, ЧСС ≥ 90 уд./мин, $t \geq 37,5$ °С, $Hb < 105$ г/л, СОЭ ≥ 30 мм/ч.

Необходимо обязательно подсчитывать индекс активности ЯК у каждого пациента в процессе лечения и наблюдения. Этот показатель позволяет полнее и объективнее оценивать клинические и морфологические параметры ЯК и результаты лечения пациента.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно МКБ–10 выделяют:

K50 Болезнь Крона [регионарный энтерит]:

K50.0 Болезнь Крона тонкой кишки

Болезнь Крона [регионарный энтерит]:

- двенадцатиперстной кишки
- подвздошной кишки
- тощей кишки

Илеит:

- сегментарный
- терминальный

K50.1 Болезнь Крона толстой кишки

Колит:

- гранулематозный
- регионарный

Болезнь Крона [регионарный энтерит]:

- ободочной кишки
- толстой кишки
- прямой кишки

K50.8 Другие разновидности болезни Крона

Болезнь Крона тонкой и толстой кишки

K50.9 Болезнь Крона неуточненная

K51 Язвенный колит

K51.0 Язвенный (хронический) энтероколит

K51.1 Язвенный (хронический) илеоколит

K51.2 Язвенный (хронический) проктит

K51.3 Язвенный (хронический) ректосигмоидит

K51.4 Псевдополипоз ободочной кишки

K51.5 Мукозный проктоколит

K51.8 Другие язвенные колиты

K51.9 Язвенный колит неуточненный

Монреальская классификация БК (2005) следующая:

1. Возраст установления диагноза (age diagnosis):

- A1 — до 16 лет;
- A2 — между 17 и 40 годами;
- A3 — в возрасте старше 40 лет.

2. Локализация (location):

- L1 — подвздошная кишка;
- L2 — толстая кишка;
- L3 — подвздошная и толстая кишка;
- L4 — изолированное поражение верхних отделов ЖКТ.

3. Характер поражения (behavior):

- B1 — без стриктур и пенетрации;
- B2 — стенозирующее;

- В3 — пенетрирующее;
- Р — добавляется к В1–В3 при наличии перианального поражения.

Согласно Монреальской классификации протяженность ЯК оценивается по распространенности макроскопических изменений и определяется следующим образом:

- проктит: поражение ограничено прямой кишкой (т. е. проксимальная граница воспаления находится дистальнее ректосигмоидного перехода);

- левосторонний колит: поражение ограничено частью толстой кишки, расположенной дистальнее селезеночного угла (аналог термина «дистальный колит»);

- распространенный колит: поражение распространяется проксимальнее селезеночного угла, включая тотальный колит.

ОСЛОЖНЕНИЯ

К осложнениям БК относятся:

- стенозирование с возможным развитием острой полной кишечной непроходимости или хронической частичной кишечной непроходимости;

- перфорация и перитонит;

- формирование абсцесса в брюшной полости;

- межкишечные абсцессы;

- токсико-септические осложнения (токсический мегаколон);

- профузное кровотечение (редко);

- свищи (кишечно-кишечные, кишечно-кожные, кишечно-пузырные, прямокишечно-влагалищные);

- обструкция мочеточника (редко).

Осложнениями ЯК являются:

- перфорация;

- токсический мегаколон, иногда с перфорацией;

- массивное кишечное кровотечение;

- рак толстой кишки при наличии факторов риска (длительность ЯК более 10 лет), обширное поражение толстой кишки, обнаружение дисплазии;

- рак желчных путей (в 10 раз чаще, чем в общей популяции).

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И РАК

БОЛЕЗНЬ КРОНА И РАК

При тонкокишечной локализации БК рак развивается у 0,7 % пациентов (особенно высок риск рака в сегменте пораженной тонкой кишки после наложения обходного анастомоза). В общей популяции частота рака тонкого кишечника составляет 1 : 3 700 000. Высокий риск отмечен и при локализации БК в толстой кишке. Вероятность развития колоректального рака статистически достоверно выше у пациентов, страдающих БК с детства, перенесших обширную резекцию ободочной кишки.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И РАК

Риск рака при ЯК в несколько раз выше, чем в общей популяции. Частота малигнизации возрастает по мере увеличения протяженности поражения кишки и длительности заболевания. После 10 лет от начала болезни риск рака повышается с каждым годом на 0,5–1 % . Этот риск полностью устраняется, если пациентам, страдающим ЯК более 10 лет, делать профилактическую колэктомия. Колоректальный рак в $\frac{2}{3}$ случаев развивается в прямой и сигмовидной кишке. Возраст пациентов при БК и ЯК, осложнившихся раком, примерно на 10 лет меньше, чем при колоректальном раке.

Достоверно установленные факторы риска (подтвержденные результатами неоднократных клинических исследований):

- продолжительность заболевания свыше 10 лет;
- панколит (в большей степени) и левосторонний колит (наличие только проктита не связано с достоверным повышением риска);
- первичный склерозирующий холангит;
- начало заболевания в возрасте до 15 лет;
- случаи колоректального рака в семье.

Предположительные факторы риска (подтвержденные результатами только одного клинического исследования):

- рефлюкс-илеит (backwash ileitis);
- наличие выраженного активного воспалительного процесса.

Для ранней диагностики малигнизации применяют онкомаркеры рака толстой кишки:

- карбогидратный антиген 19-9. Средний уровень при раке толстой кишки не более 300 ЕД/мл (верхний предел нормы 37 ЕД/мл);
- раково-эмбриональный антиген Голда и Фридмана. Диагностическое значение имеет более чем 10-кратное повышение.

В ряде исследований сообщается о снижении риска развития колоректального рака на 30–50 % на фоне приема НПВП (рис. 14).

НПВП влияют на клеточный кругооборот и, следовательно, на канцерогенез путем прямого опосредованного ингибирования скорости клеточной пролиферации и активации канцерогенов, которые могут ингибировать гены, активирующие апоптоз. Кроме того, подавляя активацию фактора транскрипции NF-κB, НПВП непосредственно ускоряют апоптоз. Возможно, НПВП способствуют элиминации опухолевых клеток путем регулирования презентации антигенов главного комплекса гистосовместимости I, II (МНС — major histocompatibility complex) и опосредованно тормозят активацию канцерогенов путем ингибирования PPARs (PPARs — рецепторы, связанные с пролиферацией пероксисом).



Рис. 14. Действие НПВП на процессы канцерогенеза в кишечнике

К защитным факторам, предупреждающим развитие колоректального рака или снижающие риск его развития у пациентов с ЖК, относятся:

- профилактическая проктоколэктомия;
- регулярное посещение врача (> 2 раз в год);
- химиопрофилактика;
- динамическое наблюдение с проведением колоноскопии.

ЛЕЧЕНИЕ

ДИЕТОТЕРАПИЯ

При ВЗК показана диетотерапия: специального лечебного стола нет, рекомендуется ограничение или исключение молока. В стратегическом плане лечебное питание должно обеспечивать пациента энергией и питательными веществами с учетом нарушенных функций ЖКТ. Тактически правильнее и легче эта задача решается с помощью нутритивной поддержки (рис. 15).



Рис. 15. Алгоритм способа выбора нутритивной поддержки

Основные показания к энтеральному питанию больных с патологией кишечника следующие:

- нарушения кишечного пищеварения и всасывания при ВЗК, целиакии, синдроме короткой кишки, кишечных свищах;
- нарушения прохождения пищи по кишечнику (рубцово-язвенные стриктуры, частичная кишечная непроходимость, синдром интестинальной псевдообструкции);
- белково-энергетическая недостаточность питания у больных с неврогенной анорексией и синдромом раздраженного кишечника.

Для энтерального питания применяют элементные диеты, представляющие собой смеси освобожденных от шлаков (клетчатки, клеточных оболочек, соединительной ткани), измельченных до порошкообразного состояния продуктов, сбалансированных по химическому составу. В суточной порции обычно содержатся все необходимые для жизнедеятельности пищевые вещества: белки, жиры, углеводы, минеральные соли, микроэлементы и витамины в пределах физиологической нормы.

Некоторые препараты для энтерального питания следующие: нутриэн элементаль, нутриэн стандарт, унипит.

Пациентам с тяжелыми нарушениями всасывания для поддержания баланса пищевых веществ показано парентеральное питание.

К препаратам для парентерального питания относятся: инфезол 40, инфезол 100, вامين, липовеноз 10 % и 20 %, интралипид 10 %, 20 % и 30 %, липофундин МЦТ/ЛЦТ.

В состав рациона для парентерального питания входят также 5%-ный раствор глюкозы, витамины, соли калия, кальция, магния и натрия. Потребность в пищевых веществах рассчитывается в зависимости от массы тела по формуле сбалансированного питания.

БАЗИСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Место действия препаратов, используемых в терапии ВЗК, представлены на рис. 16.

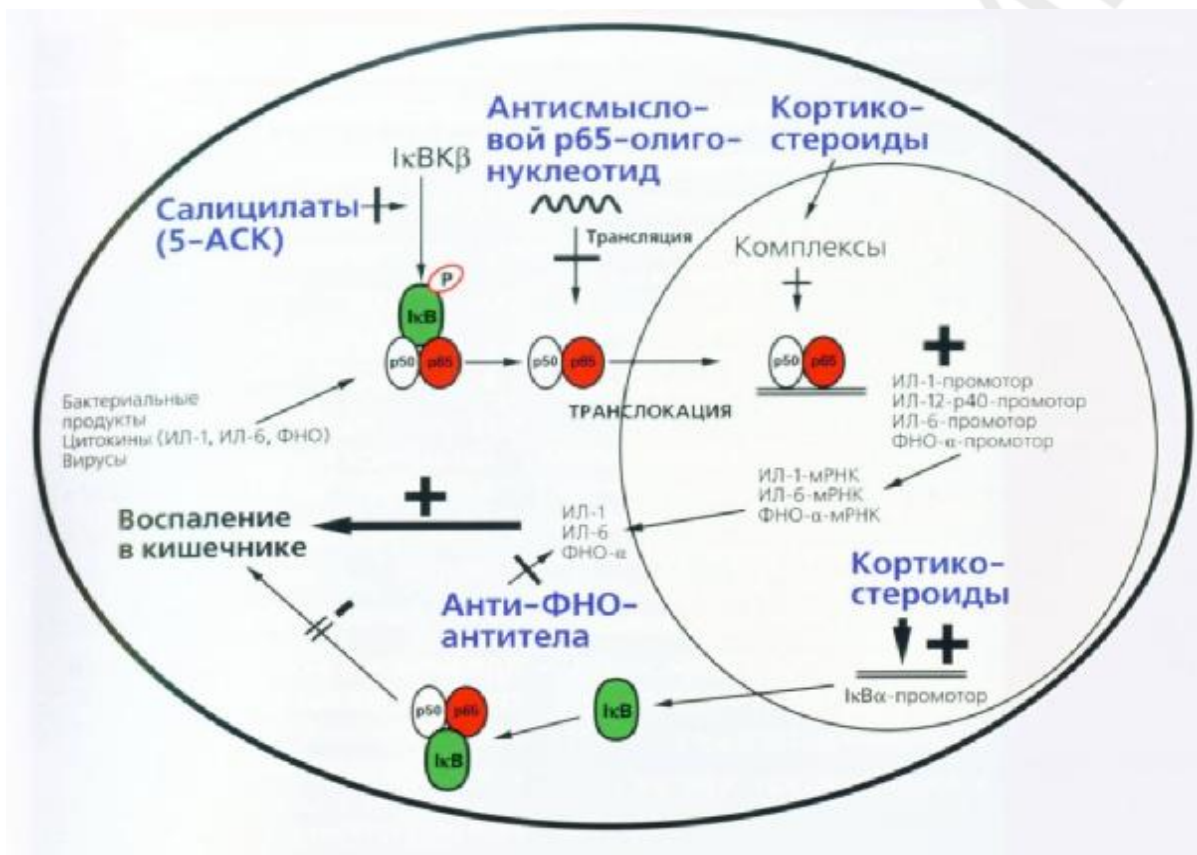


Рис. 16. Место действия базисных препаратов при ВЗК

Экспертами Европейской организации по изучению БК и ЯК (ЕССО) предложены алгоритмы лечения пациентов с ВЗК, представленные на рис. 17, 18.

Аминосалицилаты (сульфасалазин и препараты 5-АСК). Сульфасалазин представляет собой пролекарство — химическое соединение сульпиридина и 5-АСК, которое при приеме внутрь распадается на эти два компонента под влиянием азоредуктаз микрофлоры кишечника. Этот процесс происходит в дистальных отделах подвздошной и начальной части толстой кишки. Сульпиридин всасывается в кровь, а 5-АСК абсорбируется только на 20–30 % и, в основном, экскретируется в неизменном виде. В кишечнике сульпиридин оказывает противомикробное действие в отношении ди-

палочек, стрептококков, гонококков, кишечной палочки. Главным действующим метаболитом сульфасалазина является 5-АСК (месалазин).

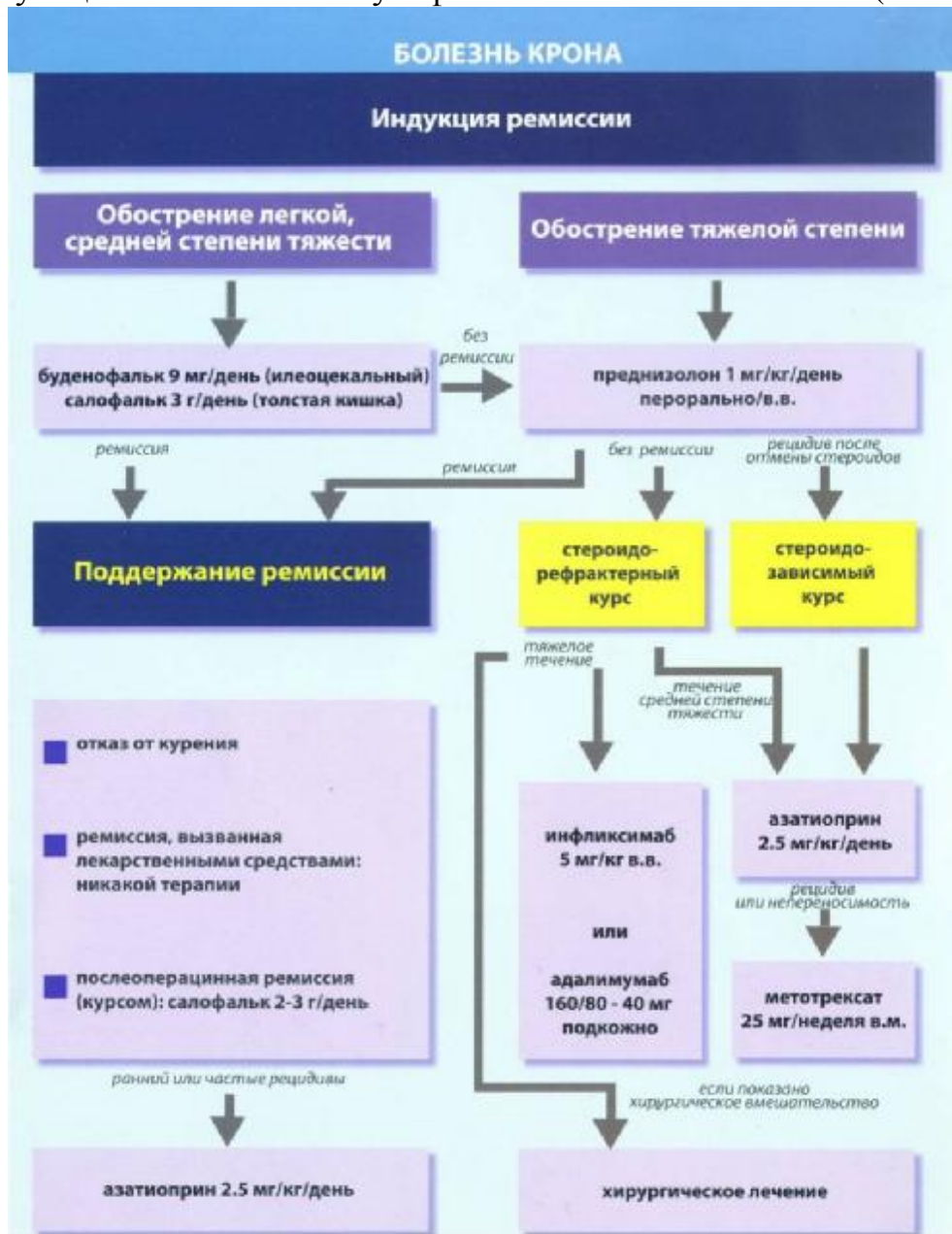


Рис. 17. Алгоритм базисной терапии БК

В просвете и стенке кишечника 5-АСК проявляет противовоспалительные свойства: подавляет выработку медиаторов каскада арахидоновой кислоты, изолированно угнетает липоксигеназу нейтрофилов, обладает антиоксидантными свойствами, тормозит активацию и миграцию нейтрофилов. Месалазин участвует в активации PPAR-у-рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника, оказывает значимое влияние на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий, эффективно ингибирует образо-

вание цитокинов — ИЛ-1 и ИЛ-6 — в слизистой оболочке кишечника, подавляет образование рецепторов ИЛ-2, непосредственно вмешиваясь в иммуномодулирующие процессы, ингибирует NF-κB, отвечающий за регуляцию генной активности и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α), стимулирует апоптоз клеток колоректального рака, подавляет митоген-активированную протеинкиназу (МАП-киназа) и уменьшает скорость пролиферации колоректальной слизистой оболочки у пациентов со спорадическими полипами.

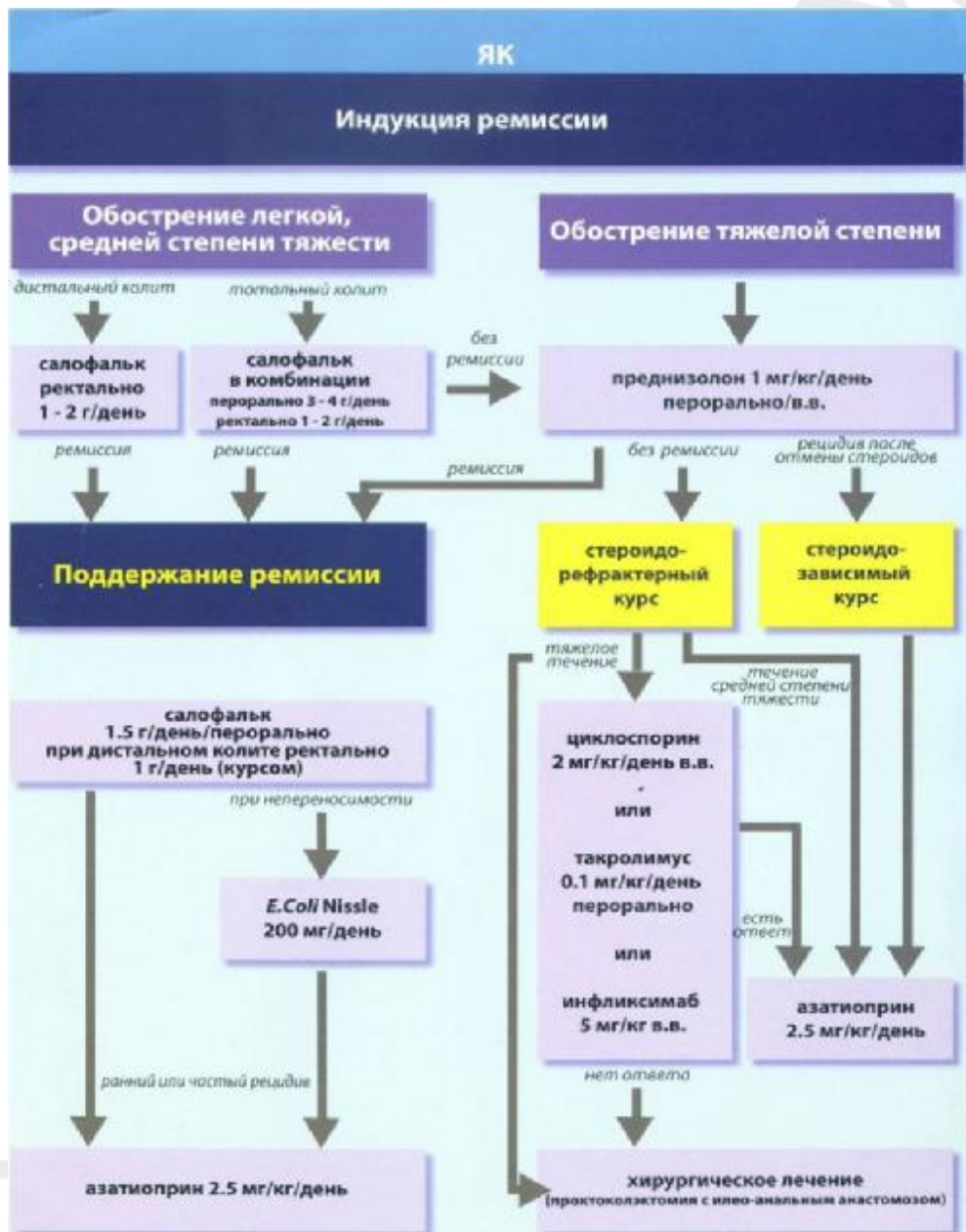


Рис. 18. Алгоритм базисной терапии ЯК

Опасные побочные действия сульфасалазина следующие: агранулоцитоз, токсико-аллергические кожные проявления, нарушение функции

почек, панкреатит, олигоспермия; месалазина — интерстициальный нефрит, панкреатит, гепатит. На фоне лечения необходим контроль уровня креатинина ежемесячно в первые 3 месяца терапии, затем каждые 3 месяца в течение первого года, далее ежегодно.

Месалазин входит в состав многих препаратов, применяемых при лечении ВЗК. Таблетки Клаверсал, Месасал, Асасал, Салофальк содержат месалазин и покрыты рН-чувствительной смолой. В Салофальке смола растворяется в тонкой кишке при рН = 6.

Формы выпуска:

- Сульфасалазин — таблетки по 500 мг;
- Салофальк — таблетки по 500 мг, свечи по 500 мг, гранулы по 500 мг, ректальная пена 1 г, клизма 2 г;
- Месакол — таблетки по 400 мг.

Кортикостероиды. Лечебное действие глюкокортикостероидов связано с эффектом иммуносупрессии и подавлением выработки антител и различных медиаторов воспаления.

К побочным эффектам кортикостероидов относятся: артериальная гипертензия, гипергликемия, избыточная масса тела, язвенное действие, вторичные инфекции, остеопороз и патологические переломы костей, психические расстройства и др. Во избежание побочных эффектов целесообразно применять кортикостероиды местного (топического) действия, которые характеризуются высокой биодоступностью в кишечнике и практически не обладают системным действием. Наиболее эффективным оказался будесонид. На его основе создан препарат Буденофальк, капсула которого содержит 3 мг будесонида. Капсулы растворяются в желудке, высвобождая около 350 микросферических частиц. Частицы покрыты оболочкой, растворимой в кишечнике при рН > 6,4, т. е. в терминальном отделе подвздошной кишки. Таким образом, наиболее высокая концентрация будесонида создается в правых отделах ободочной кишки. Будесонид обладает выраженной липофильностью и быстро всасывается в слизистую оболочку кишки. По сравнению с преднизолоном аффинность будесонида к глюкокортикоидным рецепторам выше в 50–100 раз, поэтому истинная активность его во много раз больше, чем системных кортикостероидов. До 90 % будесонида метаболизируется в период первого прохождения через печень, а из оставшихся 10 % почти 90 % инактивируется, связываясь с альбумином. Благодаря низкой системной биодоступности будесонид обеспечивает сохранение системы гипофиз – надпочечники и меньшую вероятность побочных реакций.

Иммунодепрессанты и метаболиты. Применяют азатиоприн и его метаболит 6-меркаптопурин, циклоспорин А, метотрексат.

Азатиоприн подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов. Степень его эффективности тесно связана с генетиче-

ским полиморфизмом гена тиопуринометилтрансферазы. Побочные эффекты: диспептические расстройства, панкреатит, интерстициальный нефрит, реакции гиперчувствительности, холестатические поражения печени, депрессия кроветворения.

Циклоспорин А снижает чувствительность клеточных рецепторов к ИЛ-2 (фактору роста цитотоксических лимфоцитов), подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов. Побочные эффекты: поражение почек и нервной системы, артериальная гипертензия, проявления вторичного иммунодефицита.

Метотрексат угнетает дигидрофолатредуктазу и синтез ДНК, подавляет активность ИЛ-1 и пролиферацию Т-лимфоцитов. Побочные эффекты следующие: диспептические расстройства, воспалительные и язвенные изменения слизистых оболочек, поражение печени и почек, легочный фиброз, депрессия кроветворения, нейротоксические эффекты, дерматологические реакции. В процессе лечения обязателен контроль общего и биохимического анализа крови.

Действие иммуносупрессоров развивается медленно (сроки оценки эффекта спустя 2–3 месяца от начала терапии), поэтому данные препараты более пригодны для поддержания ремиссии.

Биологическая терапия. Благодаря успехам иммунологии и генной инженерии стало возможным создавать принципиально новые биологические агенты, способные вмешиваться в молекулярные механизмы воспалительного процесса в кишечнике. К ним относятся ингибиторы ФНО- α , других цитокинов, селективные ингибиторы адгезии клеток, факторы, стимулирующие рост и дифференцировку эпителия слизистой оболочки кишечника. Наиболее изученным является инфликсимаб (Ремикейд®), представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела против ФНО- α . Противовоспалительный эффект инфликсимаба обусловлен способностью его молекул стимулировать апоптоз Т-клеток. Клиническая эффективность инфликсимаба объясняется местным противовоспалительным иммуномодулирующим действием на слизистую оболочку кишечника, которое не сопровождается генерализованным подавлением системного иммунного ответа.

Новые рекомендации ЕССО. Применение препарата Ремикейд® показано в следующих случаях:

- при БК с умеренной активностью воспалительного процесса и локализацией в илеоцекальной области, когда у пациентов наблюдается рефрактерность, зависимость или непереносимость кортикостероидов;
- БК с выраженной активностью воспалительного процесса и поражением илеоцекальной области, когда у пациентов наблюдается развитие рецидива (в комбинации с иммуномодулятором или без него);

– умеренной или выраженной активности воспалительного процесса и поражении толстой кишки, когда у пациентов наблюдается развитие рецидива (в комбинации с иммуномодулятором или без него);

– умеренной или выраженной активности воспалительного процесса и распространенном поражении тонкой кишки, когда у пациентов наблюдается развитие рецидива (в комбинации с иммуномодулятором или без него);

– выраженной активности или рефрактерном течении воспалительного процесса при гастроэзофагеальной локализации (в комбинации с иммуномодулятором или без него).

Раннее назначение показано любым пациентам с неблагоприятным прогнозом (в комбинации с иммуномодулятором или без него).

Кроме того, эксперты ЕССО подчеркивают: «Необходимо уделить особое внимание минимизации применения кортикостероидов при болезни Крона...»

Своевременное применение препарата Ремикейд® позволяет существенно уменьшить использование кортикостероидов.

Цели назначения инфликсимаба в режиме индукционной терапии:

– быстро достичь улучшения при умеренной и высокой активности БК, особенно при неэффективности/непереносимости традиционных методов лечения;

– достичь улучшения при фистулообразующей форме БК и внекишечных проявлениях. Оптимальная доза — 5 мг/кг массы тела.

В лечении тяжелой активной формы БК эффективность оценивают после 1-го введения препарата. При отсутствии эффекта в течение двух недель после введения 1-й дозы дальнейшее применение инфликсимаба нецелесообразно. Если наблюдается положительный эффект, препарат следует ввести в той же дозе на 2-й и 6-й неделе после 1-й инфузии. После этого переходят к схеме поддерживающей терапии — введению каждые 8 недель. Альтернативной схемой может быть повторное назначение препарата в той же дозе только при рецидиве БК (при условии, что после 1-го введения прошло не более 16 недель — из-за повышенного риска развития реакций гиперчувствительности замедленного типа). В лечении свищевой формы необходимо провести 3 последовательные инфузии инфликсимаба на 0, 2 и 6-й неделях. После этого оценивается эффективность препарата. При отсутствии положительной динамики течения болезни дальнейшее введение инфликсимаба нецелесообразно. При улучшении состояния переходят к схеме поддерживающей терапии — инфузии каждые 8 недель.

Цели назначения инфликсимаба в режиме поддерживающей терапии:

– поддержание состояния клинической ремиссии (частичной или полной);

– поддержание достигнутого эффекта в отношении фистул (уменьшение числа перианальных и кишечно-кожных свищей, включая полное их заживление);

– достижение уменьшения поддерживающей дозы или отмены кортикостероидов (при применении кортикостероидов системного действия в любых дозах или будесонида в дозе > 6 мг в сутки);

– отмена препаратов, эффективность которых в поддерживающей терапии минимальна;

– предотвращение хирургических вмешательств.

Препарат вводится в дозе 5 мг/кг массы тела каждые 8 недель, общее число инфузии составляет от 4 до 13. Если стойкий эффект сохраняется менее 8 недель после введения поддерживающей дозы, ее следует подбирать в пределах 5–10 мг/кг массы тела и/или уменьшать интервал между инфузиями до 6–4 недель. Один из способов наращивания дозы — округление ее до 100 мг (доза, содержащаяся в одном флаконе) и дальнейшее повышение каждый раз на 100 мг до максимальной дозы 10 мг/кг. Для инфузии используются системы со специальными фильтрами, обладающие низкой белковосвязывающей способностью. После завершения введения препарата пациента необходимо наблюдать в течение минимум 2 часов для выявления возможных посттрансфузионных реакций.

Посттрансфузионные реакции включают: лихорадку, головную боль, уртикарную сыпь, одышку, гипо- или гипертензию. Подобные реакции не служат основанием для отмены препарата, но при проведении последующих инъекций необходимо назначение одного или более из перечисленных препаратов: димедрола 25–50 мг перорально или внутривенно, парацетамола 650 мг перорально, преднизолона 40 мг перорально или метилпреднизолона 100 мг внутривенно перед инфузией.

Возможны реакции по типу сывороточной болезни и развитие волчаночно-подобного синдрома с формированием антител к двухспиральной ДНК, антиядерных антител. В подобных случаях препарат следует отменить, после чего наблюдается самостоятельное разрешение этих нежелательных явлений.

Препарат противопоказан при гиперчувствительности к мышинным белкам, тяжелых инфекционных процессах (сепсис, туберкулез, абсцессы, иные оппортунистические инфекции), тяжелой и среднетяжелой степени сердечной недостаточности, в период беременности и грудного вскармливания.

ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ И ФИЗИОТЕРАПИЯ

В клинической практике в случае присоединения вторичной инфекции назначают антибиотики: ципрофлоксацин в дозе 1 г/сут внутрь и/или метронидазол 10–20 мг/кг/сут внутрь, рифаксимин 800 мг 2 раза в сутки.

Физиотерапия противопоказана при средней и тяжелой степени ВЗК, запрещается **применять**: лоперамид, кодеин, препараты железа, седативные препараты.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показания к хирургическому лечению при ЯК:

1. Абсолютные:

- перфорация;
- токсический мегаколон;
- профузное кровотечение;
- неэффективность консервативного лечения в случае тяжелого течения ЯК с повторными массивными кровотечениями.

2. Относительные:

- прогрессирующее рецидивирующее течение ЯК, несмотря на комплексную медикаментозную терапию.

Профилактическая колэктомия рекомендуется пациентам, у которых при многократной биопсии выявляется выраженная дисплазия. Обычно выполняемая операция — колэктомия с илеостомией. Радикальная операция дает хороший результат. Но если остается *in situ* слизистая оболочка прямой кишки, то сохраняется риск малигнизации и проблемы внекишечных проявлений.

Показания к хирургическому лечению при БК:

1. Абсолютные:

- перфорация, перитонит;
- токсический мегаколон;
- массивные кровотечения;
- острая кишечная непроходимость.

2. Относительные:

- отсутствие эффекта от комплексной медикаментозной терапии;
- хроническая частичная кишечная непроходимость;
- внекишечные проявления заболевания;
- абсцессы, свищи.

Хирургическому вмешательству подвергаются примерно 70 % пациентов. Это может быть резекция пораженных участков (максимально экономная, выполненная в пределах здоровых тканей), дренирование абсцессов, иссечение свищей, пластика стриктур. Рецидивы после хирургических вмешательств возникают примерно у 40 % пациентов.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Способность к зачатию у пациенток с неактивными ВЗК такая же, как и в общей популяции. Снижение числа беременностей у пациенток с активным заболеванием связано с целым рядом причин. При высокой активности ЯК и БК может наблюдаться вторичная аменорея со снижением концентрации эстрадиола и прогестерона вследствие нарушения питания на фоне этих заболеваний. В случаях приема пациентками сульфасалазина и высоких доз глюкокортикостероидов бывает сложно отличить аменорею, связанную с самим заболеванием, от лекарственно индуцированной. Снижение способности к зачатию может быть связано с осложнениями при БК, такими как свищи, абсцессы, которые могут приводить к бесплодию из-за развития спаечного процесса в малом тазу и нарушения функции яичников, труб, матки и влагалища. Помимо этого у женщин с ВЗК часто отмечаются нарушения в сексуальной сфере на фоне высокой активности заболевания вследствие таких симптомов, как диарея и потеря массы тела, а также при перианальных поражениях, которые сопровождаются трудностями с гигиеной. Существенное снижение способности к зачатию отмечается у пациенток, перенесших колопроктэктомия с формированием илеоанального резервуара. Частота бесплодия у них может возрасти в 3 раза по сравнению с пациентками, получающими консервативную терапию. Следствием операции является развитие спаечного процесса в малом тазу с повреждением и нарушением проходимости маточных труб. Женщины с БК составляют группу риска по развитию осложнений беременности.

Среди осложнений беременности наиболее характерными являются: самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды (до 37 недель беременности), гипотрофия плода и рождение детей с низкой массой тела (до 2700 г). Степень активности воспалительного процесса в кишечнике во многом определяет прогноз течения и возникновения осложнений беременности. Так, при активном ВЗК на момент зачатия увеличивается риск самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Активность заболевания во время беременности ассоциируется с маловесностью плода и преждевременными родами. Характер течения ВЗК во время беременности зависит от степени активности заболевания на момент зачатия. Если зачатие наступает в период ремиссии заболевания, обострение во время беременности возникает в $\frac{1}{3}$ случаев, что не отличается от частоты обострений у небеременных женщин за тот же временной период. Если на момент зачатия отмечалось обострение ВЗК, то примерно в 30 % случаев активность сохраняется, в 35 % — возрастает и в 35 % — стихает. Рецидивы чаще развиваются в 1-м триместре беременности, после абортов и родов. Предполагается, что это связано с физиологическими коле-

баниями уровня эндогенного кортизола в период беременности, когда после его повышения во 2-м и 3-м триместрах происходит резкое снижение после родов. В некоторых случаях это может быть связано с отказом пациентки от лечения с наступлением беременности или после родов. Эти данные указывают на необходимость настоятельных рекомендаций о планировании беременности на период ремиссии заболевания и сохранении поддерживающей терапии во время беременности и после родов. В послеродовом периоде обострения возникают примерно в $\frac{1}{3}$ случаев, но этот риск незначительно выше, чем в группе небеременных женщин.

Алгоритм диагностики ВЗК в период беременности включает лабораторные исследования в полном объеме. Эндоскопические и лучевые диагностические исследования следует проводить лишь при наличии строгих показаний. МРТ не связана с ионизирующим излучением и является диагностическим методом выбора у беременных при развитии осложнений (без использования контрастных препаратов).

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Среди лекарственных средств стандартной терапии ВЗК традиционно используются препараты 5-АСК, глюкокортикостероиды и иммуносупрессанты. Открытым остается вопрос приемлемости этих схем лечения у женщин в различные периоды репродуктивного возраста. Предметом дискуссий остается проблема лечения пациенток с БК и ЯК в период беременности. Большинство лекарственных средств проникает через плацентарный барьер и может воздействовать на развивающийся плод. Рекомендации по употреблению лекарств и их дозировке часто являются теоретическими из-за недостатка клинических испытаний. Результаты исследования тератогенности препаратов на животных не могут быть полностью приемлемыми для человека.

В настоящее время для оценки риска неблагоприятных эффектов лекарственной терапии у беременных в разных странах разработаны классификации категорий риска применения лекарств у беременных. Наиболее широко используются классификация FDA — Food and Drug Administration (США), классификация FASS — Swedish Catalogue of Approved Drugs (Швеция) и классификация ADEC — Australian Drug (Австралия).

Категории безопасности препаратов, принимаемых во время беременности (FDA, США), следующие:

– А — многолетнее изучение действия препарата на организм беременной не выявило риска для плода в 1-м триместре, отсутствуют доказательства риска в более поздние сроки;

– В — исследования на животных не выявили риска для плода, но отсутствуют адекватные клинические исследования у беременных женщин, либо исследования на животных выявили побочный эффект, но изу-

чение у беременных женщин не установило риска для плода в 1-м триместре, и нет доказательств риска в более поздние сроки;

– С — исследования на животных выявили побочное влияние на плод, но нет исследований у человека, польза от применения препарата беременной женщиной может перевешивать возможный риск либо отсутствуют экспериментальные данные и клинические исследования у человека;

– D — имеются доказательства риска для плода у человека, но потенциальная польза от применения препарата беременной женщиной может перевешивать возможный риск;

– X — исследования на животных и у человека выявили аномалии плода или побочные реакции, представляющие риск для плода. Риск использования у беременных явно превосходит возможную пользу.

Основная концепция медикаментозного лечения беременных пациенток с ВЗК — как можно меньше лекарственных препаратов при сохранении контроля над заболеванием (табл. 8).

Таблица 8

Эффекты препаратов при лечении ВЗК во время беременности и лактации

Препарат	Категория безопасности FDA	Беременность	Период лактации
Сульфасалазин	B	Риск развития ядерной желтухи у недоношенных. Назначается с приемом фолиевой кислоты в дозе 2 мг/сут	Безопасен. Необходимо снижение доз при желтухе новорожденных
5-АСК (Салофальк)	B	Безопасны в дозах, не превышающих 3 г/сут. Более высокие дозы потенциально нефротоксичны	Безопасны
Кортикостероиды	C	Возможно, безопасны. Риск развития расщелины неба на фоне приема высоких доз в 1-м триместре. Депрессия коры надпочечников плода при приеме высоких доз на поздних сроках беременности	Безопасны (через 4 ч после приема препарата)
Азатиоприн (AZA), б-меркаптопурин (б-МП)	D	Потенциальный риск развития пороков плода, невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, иммуносупрессии	Низкий риск. Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Метотрексат	X	Противопоказан из-за высокого риска мутагенных и тератогенных эффектов	Противопоказан
Циклоспорин	C	Возможен риск преждевременных родов и маловесности плода	Не рекомендуется
Метронидазол	B	Безопасен короткими курсами (менее 10 дней) во 2-м и 3-м три-	Не рекомендуется

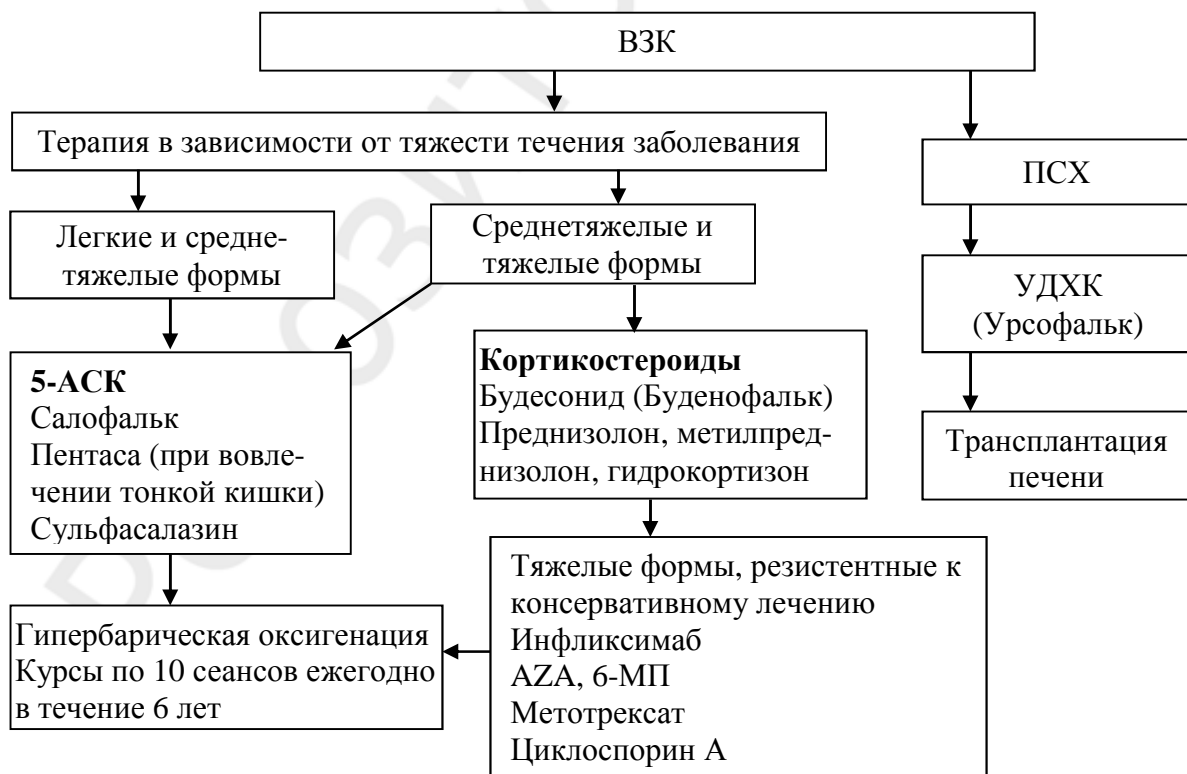
		местрах. Не рекомендуется длительный прием высоких доз	
Ципрофлоксацин	C	Дефекты развития хрящевой, костной тканей. Не рекомендуется длительный прием	Мало данных о безопасности у людей. Не рекомендуется
Рифаксимин	C	Нет данных о безопасности у людей. Тератогенен у животных	Нет данных о применении у людей

Окончание табл. 8

Препарат	Категория безопасности FDA	Беременность	Период лактации
Инфликсимаб Адалимумаб	B	Низкий риск побочных эффектов. Нежелателен прием в 3-м триместре	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Урсодеокси- холевая кислота (УДХК)	B	Низкий риск	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью

Схемы лечения женщин детородного возраста. Приведенный выше анализ литературных данных и накопленный опыт проспективного наблюдения за 230 женщинами репродуктивного возраста позволили авторам разработать схемы дифференцированного подхода к лечению ВЗК в зависимости от репродуктивных планов женщин. Были выделены три схемы.

Первая схема предусматривает лечение женщин репродуктивного возраста, не планирующих беременность (рис. 19).



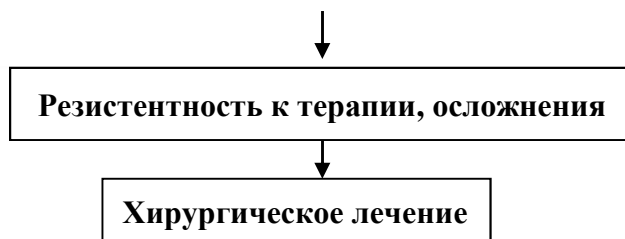
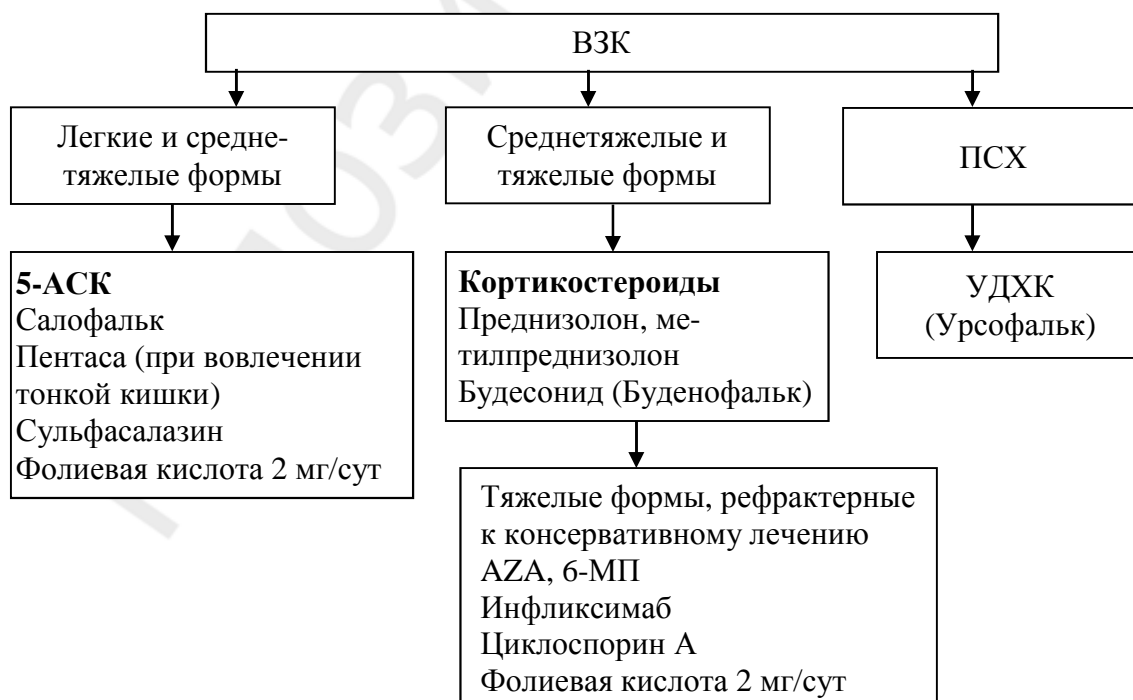


Рис. 19. Лечение женщин репродуктивного возраста, не планирующих беременность
Вторая схема используется для лечения женщин, планирующих беременность (рис. 20).



Рис. 20. Лечение женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность

Третья схема используется в ситуации, когда обострение ВЗК возникает во время беременности или в послеродовом периоде (рис. 21).



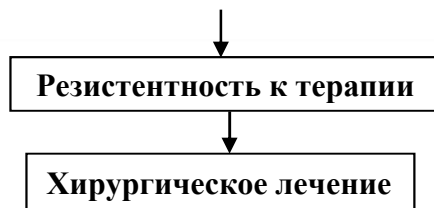


Рис. 21. Лечение обострения ВЗК во время беременности или в послеродовом периоде

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Программа ведения пациенток репродуктивного возраста должна предусматривать дифференцированные схемы лечения в зависимости от репродуктивных планов женщин и наличия беременности.

Женщин репродуктивного возраста следует информировать о том, что планировать беременность рекомендуется на период ремиссии ВЗК. Врачам следует доводить до сведения пациенток, планирующих беременность, о необходимости проведения поддерживающей терапии во время беременности, а также о положительных эффектах и возможных рисках применения базисной терапии во время беременности и лактации. Большинство препаратов базисной терапии ВЗК обладают низким риском неблагоприятных эффектов у беременных и кормящих, за исключением метотрексата.

В комплексную терапию на исходе обострения ВЗК и в дальнейшем для поддержания длительной ремиссии при планировании беременности следует включать метод гипербарической оксигенации.

Выбор метода контрацепции у женщин с ВЗК должен быть индивидуальным, с учетом наличия мальабсорбции, длительной иммобилизации, необходимости хирургического лечения, рисков тромбозов/тромбоэмболических осложнений, ПСХ и остеопороза/остеопении.

Высокий риск развития осложнений беременности у женщин, страдающих ВЗК, диктует необходимость совместного наблюдения гастроэнтеролога, колопроктолога и акушера-гинеколога в течение всего репродуктивного периода.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Пациент, 54 года, жалуется на частый (до 15 раз в сутки) стул с выделением кровянисто-слизистой жидкости с примесью гноя, тенезмы, боль по всему животу, тошноту, похудение, повышенную температуру тела до 37,8 °С. Болеет на протяжении 4 лет. Объективно: дыхание везикулярное, без хрипов, пульс — 88 в 1 минуту, ритмичный, артериальное давление — 100/60 мм рт. ст., живот вздутый, болезненный при пальпации по ходу толстой кишки, печень увеличена на 3 см, селезенка умерен-

но увеличена. Суточный диурез составляет 500–600 мл. Общий анализ крови: гемоглобин — 87 г/л, лейкоциты — $13,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 3 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес — 1128, белок — 0,066 г/л, лейкоциты — 5–6 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок — 56 г/л, альбумины — 49,7 г/л, глобулины: α_1 — 5 %, α_2 — 11 %, β — 12 %, γ — 29 % . В данном случае показан препарат:

- а) Салофальк (месалазин);
- б) Делагил;
- в) амоксициллин;
- г) бифидумбактерин;
- д) урсодеоксихолевая кислота.

2. Пациентка, 30 лет, жалуется на частый жидкий стул (до 5–6 раз в сутки) калом с примесью крови и слизи, повышенную температуру тела, схваткообразную боль внизу живота до дефекации, общую слабость, снижение массы тела. Болеет более 6 месяцев. Объективно: кожа и видимые слизистые оболочки бледные, живот вздутый, при пальпации болезненный, урчание — в области толстой кишки. Ваш диагноз:

- а) неспецифический ЯК;
- б) БК;
- в) рак толстой кишки;
- г) хронический колит;
- д) хронический энтерит.

3. Пациентка, 42 года, жалуется на частый жидкий стул (10–12 раз в сутки) калом с примесью крови и слизи, боль в подчревной области, снижение массы тела на 5 кг в течение года. Болеет полтора года. Инфекционные заболевания исключены. Пульс — 92 в 1 минуту, артериальное давление — 100/60 мм рт. ст. Живот пальпаторно мягкий, чувствительный в области сигмовидной кишки. Предварительный диагноз:

- а) хронический колит;
- б) хронический энтерит;
- в) синдром раздраженного кишечника;
- г) БК;
- д) неспецифический ЯК.

4. Использование каких препаратов обусловлено в наибольшей мере патогенетически при неспецифическом ЯК:

- а) нитроксолина, интетрикса;
- б) фестала, креона;
- в) метоклопрамида, мотилияума;
- г) бифиформа, линекса;
- д) сульфасалазина, месалазина?

5. При ЯК одним из основных патогенетических факторов развития является:

а) непосредственное повреждение слизистой оболочки кишки токсичными веществами и медикаментозными средствами;

б) нарушение кишечного переваривания;

в) висцеральная гиперсенсibilизация;

г) снижение защитной функции гастроинтестинальной иммунной системы;

д) образование иммунных комплексов с развитием иммунного воспаления.

6. При ЯК наиболее часто поражены:

а) поперечная ободочная кишка;

б) восходящий отдел ободочной кишки;

в) нисходящий отдел ободочной кишки, сигмовидная и прямая кишка;

г) слепая кишка;

д) толстая кишка.

7. К самым распространенным внекишечным проявлениям ЯК относятся:

а) полиартрит;

б) пиелонефрит;

в) бронхит;

г) менингоэнцефалит;

д) эндокардит.

8. Пациент, 45 лет, жалуется на периодическую тупую боль в правом нижнем квадранте живота, повышенную температуру тела, общую слабость, периодическую боль в суставах. Болеет более 2 лет. В анамнезе — аппендэктомия. Объективно: живот умеренно вздут, в правой подвздошной области при глубокой пальпации определяется болезненное образование (в проекции терминального отдела подвздошной кишки). При фиброколоноскопии обнаружено утолщение складок слизистой оболочки и шиповидные выпячивания илеоцекального отдела; на рельефе слизистой оболочки определяются контрастные пятна гиперемии, илеоцекальный переход сужен. Указанные признаки свидетельствуют о следующем:

а) БК;

б) хроническом энтероколите;

в) болезни Уиппла;

г) ЯК;

д) туберкулезе кишечника.

9. Мужчина, 36 лет, жалуется на боль в правой паховой области, жидкий стул, боль в суставах, частое повышение температуры тела. Болеет на протяжении нескольких месяцев. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в правой паховой области. Рентгеноскопически: на релье-

ефе слизистой оболочки — контрастные пятна, илеоцекальный переход сужен. Наиболее вероятный диагноз:

- а) туберкулезный илеотифлит;
- б) глютенная энтеропатия;
- в) неспецифический ЯК;
- г) БК;
- д) псевдомембранозный энтероколит.

10. При БК поражается:

- а) терминальный отдел тонкой кишки;
- б) толстая кишка;
- в) желудок;
- г) пищевод;
- д) все перечисленное выше.

11. Показанием к применению антибиотиков при БК служит:

- а) появление в кале крови;
- б) рецидив заболевания;
- в) возникновение внекишечных проявлений;
- г) острое течение болезни;
- д) присоединение гнойных и инфекционных заболеваний.

12. Характерными признаками хронической формы терминального илеита или БК являются:

- а) «голодная» ночная боль в надчревной области, рвота, приносящая облегчение;
- б) боль в животе, чаще утром, жидкий стул с отхождением слизи в виде мембран;
- в) схваткообразная боль в животе, уменьшающаяся после отхождения газов и дефекации;
- г) боль в правой подвздошной области, диарея, снижение массы тела, лихорадка.

13. Для диагностики БК наиболее информативным методом исследования является:

- а) рентгенологическое исследование кишечника;
- б) фиброколоноскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки кишки;
- в) копрография;
- г) серийное исследование кала на скрытую кровь;
- д) бактериологическое исследование кала.

Ответы: 1 — а; 2 — б; 3 — д; 4 — д; 5 — д; 6 — в; 7 — а; 8 — а; 9 — г; 10 — д; 11 — д; 12 — г; 13 — б.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Методы* диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у женщин репродуктивного возраста : практ. руководство для врачей / разработ. : Ю. Б. Успенская, С. В. Гольшева, Н. Ю. Мешалкина. М. : Форте принт, 2012. 32 с. : ил.
2. *Неспецифические* воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г. И. Воробьева, И. Л. Халифа. М. : Миклош, 2008. 400 с.
3. *Парфенов, А. И.* Энтерология : руководство для врачей / А. И. Парфенов. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Медицинское информационное агентство, 2009. 880 с. : ил.
4. *Руководство* по гастроэнтерологии / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М. : Медицинское информационное агентство, 2010. 864 с. : ил.
5. *Румянцев, В. Т.* Язвенный колит : руководство для врачей / В. Т. Румянцев. М. : Медицинское информационное агентство, 2009. 424 с. : ил.
6. *Якубчик, Т. Н.* Клиническая гастроэнтерология : пособие для студ. / Т. Н. Якубчик. Гродно : ГрГМУ, 2011. 308 с.
7. *European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Current management / European Crohn's and Colitis Organization (ECCO).* Gut 2006. 55 (Suppl. I). i16–i35.
8. *European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis : Current management / European Crohn's and Colitis Organization (ECCO).* Journal of Crohn's and Colitis. 2008. 2. 24–62.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы.....	4
Определение понятий	6
Эпидемиология.....	7
Этиология и патогенез.....	7
Генетические факторы	7
Иммунологическая концепция патогенеза	8
Значение эозинофилов в патогенезе.....	10
Роль некоторых факторов внешней среды	11
Патоморфология	12
Клиника.....	16
Кишечные симптомы	16
Системные признаки воспаления	18
Внекишечные проявления заболевания	18
Клинические проявления коллагенозного и лимфоцитарного колита ...	25
Инструментальные и лабораторные методы диагностики.....	25
Дифференциальная диагностика	26
Дифференциально-диагностические признаки болезни Крона и язвенного колита	26
Дифференциальная диагностика болезни Крона и язвенного колита с микроскопическим колитом.....	29
Диагностика.....	30
Определение активности болезни Крона.....	30
Определение активности язвенного колита	31
Классификация.....	34
Осложнения	36
Воспалительные заболевания кишечника и рак.....	37
Болезнь Крона и рак.....	37
Язвенный колит и рак	37
Лечение	38
Диетотерапия	38
Базисная медикаментозная терапия	40
Лечение вторичной инфекции и физиотерапия	46
Хирургическое лечение	47
Воспалительные заболевания кишечника и беременность	48
Лечение женщин репродуктивного возраста	49
Практические рекомендации.....	53
Самоконтроль усвоения темы	53
Литература.....	57

Учебное издание

Хруцкая Маргарита Сергеевна
Панкратова Юлия Юрьевна

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Э. Макаревич
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 31.01.13. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,49. Уч.-изд. л. 2,89. Тираж 40 экз. Заказ 745.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.