

БОЛЕЗНЬ КРОНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье приведены распространенность, этиология, патогенез, патоморфология, классификация, клиническая картина, осложнения, диагностика, лечение, прогноз болезни Крона.

Ключевые слова: Болезнь Крона, клиническая картина, диагноз, лечение.

I.I. Gonczaryk

ILLNESS KRONE

In the article were presented prevalence, etiology, pathogenesis, pathomorphology, classification, clinical course, complication, diagnosis, low, treatment, prognosis Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, clinical course, diagnosis, treatment.

Болезнь Крона (БК, терминальный илеит, гранулематозный энтерит) – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта и преимущественной локализацией процесса в терминальном отделе подвздошной и проксимальной части ободочной кишки.

Код МКБ-10:

K 50 – Болезнь Крона тонкой кишки (регионарный энтерит).

K 50.1 – Болезнь Крона толстой кишки

K 50.8 – Другие разновидности болезни Крона. Болезнь Крона тонкой и толстой кишки.

Распространенность БК в разных странах составляет примерно 50-100 человек на 100 тыс. населения. Ежегодно в странах Западной Европы и Северной Америки выявляют 5-7 новых случаев заболевания на 100 тыс.

Первый пик заболеваемости 15-30 лет, второй – после 60. Чуть чаще болеют женщины (1, 6).

Этиология неизвестна. Придается значение наследственному фактору, психологическому стрессу, рациону человека и курению. У 20 % пациентов с БК выявлены кровные родственники, страдающие каким-либо воспалительным заболеванием кишечника. При картографии хромосомы 16 на ее длинном плече в локусе IBD1 удалось идентифицировать ген, ответственный за предрасположенность к БК. Этот ген находится в макрофагах и участвует в регуляции иммунного ответа, макрофагального апоптоза и проницаемости кишечного барьера по отношению к бактериальным липополисахаридам (6, 9). Курильщики заболевают в 4 раза чаще, чем некурящие. Курение ухудшает микроциркуляцию. Отказ от курения снижает вероятность рецидива после оперативного вмешательства (5).

Патогенез. БК представляется следствием патологического врожденного иммунного ответа слизистой

оболочки на какой-то антиген в генетически восприимчивом организме.

У здоровых людей иммунная система кишечника регулируется нормальной микрофлорой, находящейся на поверхности слизистой оболочки и в просвете кишечника. Нарушение состава микрофлоры способствует появлению антигенов микробного происхождения. Патологическому ответу способствуют дефекты барьерной функции кишечного эпителия и иммунной системы кишечника. Роль пускового механизма играют аутоантигены, экспрессированные на эпителии кишечника. Таким образом, БК представляется хроническим иммуновоспалительным заболеванием, при котором преобладает Т-хелперный ответ 1 типа с чрезмерной продукцией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-16, фактора некроза опухоли (ФНО-α) и γ-интерферона, сопровождающих приток неспецифических воспалительных клеток в слизистую оболочку (8, 9).

Многие симптомы БК связаны с эффектами воспалительных цитокинов. Так, инфузия ФНО в центральный кровоток в высоких концентрациях может привести к шоку, лихорадке, ДВС- и респираторному дистресс-синдрому. Низкие дозы ФНО вызывают анорексию, снижение массы тела, катаболизм белков и липидов. ИЛ-1 стимулирует катаболизм мышц, пролиферацию синовиальных клеток в суставах, резорбцию хряща и костной ткани, отложение коллагена, способствует миалгиям и артралгиям. ИЛ-6 участвует в развитии хакексии, лихорадки, активации гипоталамо-гипофизарной системы (6, 9).

Патоморфология. Основными маркерами БК являются фокальное воспаление и гранулема, состоящая из эпителиальных клеток и клеток иммунной системы вокруг очага некроза. Ближе к центру располагаются клетки Лангханса, окруженные фиброзным ободком и поясом из лимфоцитов и плазмоцитов. В образовании гранулем участвует ФНО. В связи с этим разработана тактика применения анти-ФНО антител в лечении БК (2, 7).

Вначале гранулемы возникают в подслизистой основе и, как правило, бывают единичными. После оперативного удаления пораженной кишки нередко наступает полное выздоровление. Со временем хронический воспалительный процесс распространяется на всю толщу стенки кишечника. Инфильтрация распространяется как на слизистую, так и серозную оболочку кишечной стенки. На поверхности слизистой оболочки образуются множественные эрозии и глубокие узкие язвы в виде трещин, пронизывающие всю кишечную стенку. Иногда язвы перфорируют, что приводит к образованию свищей. В последующем развивается фиброз и трансмуральное поражение стенки кишки. Она становится плотной.

Слизистая оболочка с множественными рубцами приобретает неровный рельеф. Рубцовые изменения могут приводить к сужению просвета кишки, развитию частичной и даже полной кишечной непроходимости. Воспаление может распространяться на серозную оболочку и соседние ткани и органы, формируя свищи и спайки (6, 9).

Классификация: по локализации, течению, степени тяжести (1, 4)

Локализация поражения

✓ L1 – Терминальный илеит (~ 40 %) – процесс ограничен пределами подвздошной кишки с проникновением в слепую кишку или без этого.

✓ L2 – Колит (~ 20 %) – любая локализация в толстой кишке между слепой и прямой кишкой без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ.

✓ L3 – Илеоколит (~ 35 %) – поражение терминального отдела подвздошной кишки с вовлечением слепой кишки или без нее и любая локализация между восходящим отделом и прямой кишкой.

✓ L4 – Верхний отдел ЖКТ (~ 5 %) – любая локализация процесса проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки.

Характер течения болезни

✓ B1 – Воспалительная форма – вариант течения заболевания, которое никогда не имело осложнений.

✓ B2 – Стриктурирующая форма – возникновение постоянного сужения просвета кишки, верифицированное рентгенологическими, эндоскопическими или хирургическими (гистологическими) методами, с престенотическим расширением или симптомами обструкции без наличия пенетрирующей формы болезни в любое время.

✓ B3 – Пенетрирующая форма – возникновение интраабдоминальных свищей, воспалительной массы и (или) абсцесса в любое время в течении болезни.

✓ P – Перианальная БК (перианальные свищи, язвы и абсцессы и перианальные поражения кожи) может быть добавлена к любой форме БК.

Степень тяжести (активности)

▫ Ремиссия.

▫ Легкая.

▫ Среднетяжелая (умеренная).

▫ Тяжелая (выраженная).

Клиническая картина БК отличается многоликостью.

Общие проявления включают диарею (неоформленный стул с примесью слизи), боль в животе, снижение массы тела, кровотечение при дефекации, лихорадку, анорексию, слабость, утомляемость, анемию, истощение, внекишечные симптомы (перианальные поражения, свищи), инфильтрат в брюшной полости. БК свойственно прогрессирующее упорное течение и медленное наступление ремиссии (4, 6).

Воспалительная форма БК чаще всего связана с поражением толстой кишки. Пациентов беспокоит диарея до 10-12 раз в сутки с примесью крови и слизи, императивные позывы на дефекацию ночью или под утро. Боль локализуется в нижней и боковых отделах живота, усиливается при движении или после очистительной клизмы. При более тяжелом течении заболевания – признаки острого воспаления: ночная потливость, значительное снижение массы тела, лихорадка, повышение уровня маркеров воспаления в крови (СОЭ, С-реактивный белок). При медленном прогрессирующем течении первыми симптомами оказываются внекишечные проявления, по поводу которых пациенты наблюдаются у врачей других специальностей.

Стриктурирующая форма БК чаще развивается при тонкокишечной или илеоцекальной локализации поражения и характеризуется приступами болей в животе, преимущественно в правой подвздошной области, устойчивым характером стула. Боли могут быть различной степени интенсивности, эпизодическими или частыми. Формирование стриктуры приводит к развитию кишечной непроходимости: приступы болей, сопровождающиеся рвотой, вздутием живота, громким урчанием, «переливанием» с задержкой стула и газов. Нередко на высоте болей и усиленной перистальтики раздутой кишечной петли слышно урчание, после которого вздутие уменьшается и может быть жидкий стул (симптом Кенига). При пальпации живота можно обнаружить инфильтрат в брюшной полости. Диагноз обычно устанавливается при рентгенологическом исследовании или во время лапаротомии, проводимой по поводу подозрения на острый аппендицит.

Пенетрирующая форма БК сопровождается формированием свищей и абсцессов. Интра- или экстраабдоминальные абсцессы формируются у 20 % пациентов. Внутрибрюшные абсцессы встречаются чаще и могут быть расположены в брыжейке или между петлями кишки. Экстраабдоминальные абсцессы встречаются в забрюшинном пространстве и в брюшной стенке. В большинстве случаев внутренние свищи клинически проявляются сильной болью в животе, обычно в правой подвздошной области, лихорадкой, лейкоцитозом и местным напряжением мышц передней брюшной стенки. Свищи, проникающие в другие органы, характеризуются симптомами поражения соответствующего органа (8, 9).

Перианальная БК – отдельная характеристика заболевания, к которой относят перианальные разрастания кожи, геморрой, перианальные трещины, язвы, абсцессы, свищи, стеноз прямой кишки или рак. Первичные поражения представлены трещинами и перианальными язвами. Вторичные поражения включают глубоко распространенные абсцессы, свищи и стриктуры. Перианальное воспаление может значительно ухудшить течение БК.

Поражение верхнего отдела ЖКТ (БК пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) может быть изолированным, но чаще сочетается с вовлечением в патологический процесс проксимальных сегментов кишечника. Наиболее часто поражены дистальная часть антрального отдела желудка и различные участки двенадцатиперстной кишки. Симптоматика напоминает гастроудоденальные язвы (4).

БК свойственно упорное течение и медленное наступление ремиссии.

В стадии ремиссии наблюдается отсутствие всех симптомов болезни.

При легкой форме БК отмечается стул до 4 раз в сутки, жидкий или кашицеобразный, иногда оформленный, могут быть только тенезмы, кровь в кале в небольших количествах, незначительная боль в животе. Состояние и самочувствие сохраняется удовлетворительным.

При среднетяжелой форме – стул от 4 до 8 раз в сутки, жидкий с примесью крови, слизи, иногда гноя, боль в животе умеренная, субфебрильная лихорадка, снижение массы тела на 10 %, возможно появление системных (внекишечных) и местных осложнений. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Отмечается умеренная анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ.

При тяжелой форме – стул 8 раз в сутки и более, жидкий с большим количеством крови в кале, интенсивная боль в животе, фебрильная лихорадка, тахикардия, слабость, уменьшение массы тела, обезвоживание, гипоальбуминемия, гипокалиемия, нарастает интоксикация, возникает угроза жизни больного, а следовательно, необходимо хирургическое лечение – удаление пораженной кишки.

Внекишечные проявления БК наблюдаются примерно у 25 % больных. Их можно подразделить на связанные с активностью воспалительного процесса в кишечнике (моно и полиартриты крупных суставов, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный гепатит, узловатая эритема, афтозные язвы, пиодермия, везикуло-папулезные образования кожи, конъюнктивиты, эписклериты) и не связанные с ней (остеопороз, желчнокаменная и мочекаменная болезнь, артралгии мелких суставов, алопеция).

Осложнениями БК могут быть: синдром мальабсорбции, полидефицитная анемия, свищи, стриктуры, кровотечения, инфильтраты, абсцессы, токсический мегаколон (редко), перфорация, рак, лимфома, амилоидоз толстой кишки.

Потеря массы тела может иметь различную степень, вплоть до кахексии. Пациенты стараются мало есть из-за возникающих после еды симптомов. Распространенное поражение или резекция подвздошной кишки могут приводить к синдрому короткой кишки.

Диагноз БК труден. Диагностическая значимость клинических симптомов ограничена. Появление диареи, боли в животе, похудение, лихорадка, анорексия в молодом возрасте свидетельствуют в пользу БК.

Эндоскопическими признаками БК на начальном этапе служат тусклая слизистая оболочка, эрозии по типу афт, окруженные белесоватыми грануляциями, и гнойно-видная слизь в просвете кишечника. При прогрессировании БК обнаруживают продольные язвы-трещины в сегментах кишки с неизменной слизистой оболочкой, прерывистость поражения толстой кишки. При уменьшении активности процесса на месте язв образуются рубцы, формируется стеноз.

Гистологически в биоптатах выявляются гранулемы, локализующиеся в подслизистом слое и содержащие гигантские клетки Ланганса.

Рентгенологическая картина тонкой кишки при БК характеризуется наличием стриктур, свищей, дилатации, деформации купола слепой кишки, язв, между которыми выступают сохранившиеся участки слизистой оболочки (симптом «бульжной мостовой»).

Для оценки активности определяют уровень С-реактивного белка (СРБ > 10 мг/л) в дополнение к «индексу активности БК» (индекс Беста), рассчитанному по баллам. Их расчеты громоздки для повседневного использования и служат для исследовательских целей (2, 4).

Течение БК может сопровождаться обострениями и ремиссиями.

Обострение – появление симптомов заболевания у пациентов БК в стадии клинической ремиссии спонтанной или медикаментозной.

Ранний рецидив – рецидив, возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии. Рецидивы могут быть нечастыми (1 раз в год или реже), частыми (2 и более раз в год), может быть непрерывное течение заболевания с постоянным персистированием симптомов – без периодов ремиссии.

Стероидорефрактерность (стероидорезистентность) – сохранение активности заболевания при приеме преднизолона 0,75 мг/кг/сут в течение 4 нед.

Стероидозависимость – невозможность уменьшить дозу кортикостероидов ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сут в течение 3 мес от начала лечения, т.к. при этом усиливаются симптомы активности болезни.

Локализованная БК – поражение кишечника менее 30 см, обычно при терминальном илеите.

Распространенная БК – поражение кишечника более 100 см непрерывно или длина нескольких пораженных участков в сумме (2, 3).

Лечение. Диета механически и химически щадящая с повышенным содержанием белков и витаминов.

Выбор лекарственных средств при активной БК зависит от степени активности заболевания, локализации процесса и характера течения. Кроме того, учитывают ответ на предыдущую терапию (особенно при стероидорезистентности и стероидозависимости), наличие внекишечных проявлений БК, требующих системной терапии, наличие и характер осложнений. Желательно участие пациента в выборе метода лечения.

При легком течении БК илеоцекальной локализации предпочтительно лечение будесонидом (буденофальком) в дозе 9 мг/сут. Топические стероиды (будестонид) – гормоны местного действия, создающие высокую концентрацию препарата в очаге поражения (в кишке) и практически не имеющие побочных эффектов. Привлекательные особенности будесонида делают возможным длительный прием препарата для купирования атаки БК без опасности развития побочных проявлений. Эффективность препарата сходна с таковой у традиционных пероральных кортикостероидов. В странах СНГ будесонид известен под названием буденофальк. В каждой капсуле буденофалька содержится 350 мг микросфер, состоящих из будесонида, покрытого полимерной оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока. Освобождение будесонида из микросфер происходит в подвздошной и толстой кишках. Применяется для лечения легких и среднетяжелых обострений БК и язвенного колита. Суточная доза: одна капсула буденофалька содержит 3 мг будесонида, принимают 3-4 раза в сутки. Не рекомендуются топические стероиды при наличии системных внекишечных проявлений (2, 10).

При умеренной активности (средней тяжести) с илеоцекальной локализацией препаратами выбора являются буденофальк в дозе 12 мг/сут или системные кортикостероиды. Антибиотики могут быть добавлены в случае возможных септических осложнений. Целесообразно назначение иммунодепрессантов: азатиоприна, меркаптопурина или метотрексата.

Азатиоприн является S-имидазольным предшественником 6-меркаптопурина. Точный механизм действия не известен. Предполагается, что он подавляет биосинтез ДНК, смешанную лимфоцитарную реакцию за счет влияния на антигенные триггеры, снижает естественную киллерную и клеточную цитотоксичность.

Терапевтическая доза азатиоприна 2-2,5 мг/кг/сут, 6-меркаптопурина 1,0-1,5 мг/кг/сут; таблетка азатиоприна содержит 50 мг, в упаковке 100 шт.

Метотрексат является антиметаболитом, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойством, подавляет провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Используется для индукции и поддержания ремиссии гормонально зависимой БК. Применяют в виде таблеток по 2,5 мг внутрь ежедневно и инъекций во флаконах с дозой 25 мг/мл подкожно – 1 раз в неделю. При применении метотрексата возможно развитие фиброза печени.

Для пациентов со стероидрезистентностью, стероидозависимостью или непереносимостью стероидов в качестве альтернативы рассматривают антитела к фактору некроза опухоли (анти-ФНО). В настоящее время для лечения БК зарегистрированы 3 анти-ФНО препарата: адалимумаб, инфликсимаб и цетролизумаб пегол. Они обладают почти равной клинической эффективностью. Вводят подкожно на нулевой, 2-й и 6-й неделях в дозе 5 мг/кг, при необходимости увеличивая до 10 мг/кг (9).

Лечение БК илеоцекальной локализации с высокой активностью (тяжелого течения) при первой атаке начинают с системных кортикостероидов. Для пациентов с рецидивом заболевания показаны анти-ФНО препараты в комбинации с иммуносупрессантами (азатиоприн/6-меркаптопурин или, в случае непереносимости, метотрексат) или без них. В то же время должна быть обсуждена возможность хирургического лечения. Преднизолон назначают внутрь 40-60 мг/сут на 7-28 дней до исчезновения симптомов, с постепенной отменой по 5-10 мг в неделю. При назначении более высоких доз (1 мг/кг) преднизоло-

на или метилпреднизолона частота достижения ремиссии составляет 80-90 % (9). При абсцессах проводится антибактериальная терапия: метронидазол 0, 25 г по 1-2 табл. внутрь 3 раза в день или цiproфлоксацин в той же дозе, 2-3 месяца (1, 7).

При поражении пищевода, желудка и тощей кишки используют ингибиторы протонной помпы в стандартных дозах.

Эффективность начатой терапии оценивают в течение нескольких недель. При достижении ремиссии назначают поддерживающую терапию.

Лечение БК с локализацией в толстой кишке может быть проведено сульфасалазином (только в случае низкой активности) или системными кортикостероидами. Для пациентов с рецидивом заболевания показаны анти-ФНО препараты в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн/6-меркаптопурин или метотрексат) или без них. До назначения иммуносупрессоров или анти-ФНО следует обсудить возможность хирургического лечения.

При распространенной БК тонкокишечной локализации назначают системные кортикостероиды и тиопуринолы или метотрексат. Для пациентов с рецидивом заболевания показаны анти-ФНО препараты в комбинации с азатиоприном или без него. Одновременно рекомендуется нутритивная поддержка. Обсуждаются хирургические методы лечения на ранних стадиях.

При перианальном поражении принимают метронидазол или цiproфлоксацин по 0,5 г 2 р/сут, 2-3 месяца.

Хирургическое лечение показано при перфорации, перитоните, токсическом мегаколоне, тяжелых кровотечениях, больших инфильтратах в брюшной полости и кишечной непроходимости. Хотя хирургическое лечение и не приносит, как правило, выздоровления и рецидивы возможны по крайней мере у 40 % больных, но рано или поздно в большинстве случаев появляются показания к резекции пораженного участка кишки (9).

Пациенты с БК нуждаются, по существу, в непрерывной поддерживающей терапии небольшими дозами саллофалька, буденофалька или преднизолона, либо их комбинаций. Наступление рецидива чаще связано с тем, что пациент самостоятельно прекращает назначенное ему лечение (1, 2, 5, 10).

Следует учитывать, что БК повышает риск возникновения злокачественной опухоли кишечника, особенно при ее локализации в толстой кишке (8).

Прогноз БК в целом относительно благоприятный. Течение болезни обычно хроническое, рецидивирующее. Длительность жизни пациентов существенно не отличается от таковой в популяции, при условии, что они выполняют рекомендации по профилактике рецидивов.

Прогноз серьезно отягощается возможностью развития таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация кишки, сепсис, истощение и рак кишки.

Для профилактики обострений БК и сохранения ремиссии рекомендуются препараты 5-АСК (саллофальк, месалазин, пентаса и др.) в дозе 1,5-2 г в сутки на протяжении 1-2 лет под контролем показателей крови. На сегодняшний день более эффективным считается использование азатиоприна, который можно принимать на протяжении 2-5 лет (3, 5, 6).

Литература

1. Барановский, А.Ю. Болезнь Крона (диагностика и лечение) / А.Ю. Барановский, О.Б. Щукина. СПб.: Наука и техника. 2007. 200 с.
2. Белоусова, Е.А. Европейский консенсус по лечению болезни Крона: перевод и комментарий / Е.А. Белоусова.

РМЖ, 2012, № 15. С. 741-747.

3. Гастроэнтерология / Под ред. И.Н. Денисова, М.: Эксмо, 2010. 560 с.
4. Гастроэнтерология: Справочник / Под ред. А.Ю. Барановского. СПб.: Питер. 2011. 512 с.
5. Григорьева, Г.А. Болезнь Крона / Г.А. Григорьева, Н.Ю. Мешалкина, М.: Медицина. 2007. 184 с.
6. Парфенов, А.И. Энтерология: Руководство для врачей / А.И. Парфенов, М.: Мед. информ. агенство. 2009. 880 с.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практических врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: Литтера. 2007. 1056 с.
8. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: Мед. информ. агенство. 2010. 864 с.
9. Румянцев, В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей / В.Г. Румянцев. М.: Мед. информ. Агенство. 2009. 424 с.
10. Tromm, A., Bulganic I., Tomsova E. et al. Budesonide 9 mg is at Least as Effective as Mesalazine 4,5 g in Patients with Mildly to Moderately Active Crohn's Disease // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. P. 425-434.

Поступила 17.05.2013 г.

С. С. Гурохов

СИНДРОМ РАННЕЙ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ НА ЭКГ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА. Сообщение I

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический
медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»