

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан

Учебно-методический кабинет по высшему и среднему
медицинскому образованию

Бухарский Государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино

БОЛЕЗНЬ КРОНА

(Методические рекомендации
для студентов VI-VII курсов лечебного факультета)



Бухара 2005

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан

Учебно-методический кабинет по высшему и среднему
медицинскому образованию

Бухарский Государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино

" У Т В Е Р Ж Д А Ю "

Начальник Главного
Управления Кадров, науки и
учебных заведений МЗ РУз,
профессор Ш.Э. Атаханов

" ____ " _____ 2006 год

БОЛЕЗНЬ КРОНА

**(Методические рекомендации для студентов VI-VII курсов
лечебного факультета)**

Бухара 2006

Составители: заведующий кафедры хирургии VI-VII курсов,
 к.м.н., доц. Уроков Ш.Т.

 ассистент кафедры, к.м.н. Абидов У.У.

 ассистент кафедры Абдурахманов Ш.М.

Рецензенты: директор РСЦХ им. академика В.В. Вохидова
 д.м.н., профессор Калиш Ю.И.

 заведующий кафедры «Общей хирургии»
 Бухарского медицинского института
 д.м.н., профессор Бабаджанов Б.Р.

Данные методические рекомендации на тему «Болезнь Крона» содержат сведения о болезни Крона, как одном из хронических воспалительных заболеваний кишечника. Приводится подробное описание клинических проявлений, современных методах диагностики этого заболевания, а также основных методов лечения.

Методические рекомендации адресованы студентам VI-VII курсов лечебного факультета.

В западноевропейских странах и США в настоящее время наблюдается отчетливый рост частоты хронических воспалительных заболеваний кишечника – неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Период от появления первых симптомов до установления диагноза болезнь Крона в большинстве случаев весьма продолжителен. Проблема ранней постановки диагноза и дифференциальной диагностики приобретает в настоящее время актуальное значение. В настоящее время пока еще не существует этиотропного лечения болезни Крона, поскольку этиология этого заболевания до сих пор остается не вполне ясной. Тем не менее, в лечении уже сейчас достигнуты большие успехи.

Исходя из этого цель занятий: изучить симптоматический комплекс воспалительных заболеваний кишечника, современные методы диагностики, его дифференциальную диагностику, методы лечения.

Цели изучения

1. Приобретение знаний по проявлению клинических симптомов как воспалительных заболеваний кишечника, так и болезни Крона в частности.
2. Изучение всего комплекса диагностических процедур, для установления всех пораженных участков кишечника.
3. Обучение умению правильной постановки диагноза и выбора тактики лечения.
4. Использование дифференциально-диагностических критериев для дифференциальной диагностики между язвенным колитом и болезнью Крона.
5. Усваивание знаний о выборе терапии.

Цель занятий

1. Ознакомление студентов с заболеванием Болезнь Крона, его осложнениями.
2. Изучение этиологии и патогенеза.
3. Особенности клинического проявления, симптоматика, диагностические процедуры.
4. Дифференциальная диагностика и лечение. Выбор методов лечения.
5. Составление плана лечения больного.
6. Оперативное лечение.

Терминальный илеит стал нозологически очерченной формой только после работы В.Сrohn, в 1932 г. подробно описавшего клиническую картину 14 случаев заболевания. Дальнейшие наблюдения показали, что воспалительный процесс, аналогичный описанному, поражает не только тонкую кишку, но может с большей или меньшей частотой распространяться на все отделы пищеварительного тракта: слепую и выходящую кишку (В.Сrown, 1949), желудок и двенадцатиперстную кишку (Н.Фahimi и соавт., 1963), пищевод (N.Dyer и соавт., 1969). Изолированное поражение толстой кишки, а также вовлечение в процесс анального канала было описано Н.Лоckhart-Mummeу и соавт., 1960, 1964.

Общепринятое название данного заболевания - "болезнь Крона", однако и до настоящего времени для ее обозначения используют и другие термины: грапулематозный колит, гранулематозный энтерит, регионарный колит, трансмуральный колит и т.п. Термин "болезнь Крона" представляется наиболее удачным, так как включает в себя все многочисленные формы заболевания.

Эпидемиология. Трудность оценки истинной распространенности заболевания вытекает из сложности ее дифференциальной диагностики от других поражений тонкой и толстой кишки. Не нашел достаточного объяснения факт более широкого распространения заболевания среди жителей развитых стран; в странах Европы и Северной Америки общая распространенность заболевания составляет 50-90 случаев на 100 000 населения. Существенного полового различия в распространенности заболевания не отмечается, хотя женщины болеют все же несколько чаще.

- Ежегодная заболеваемость: 2-4 случая на 100000 населения
- Пик заболеваемости приходится на возраст 20-30 лет

Этиология и патогенез. Этиология болезни Крона окончательно не установлена. Существует предположение о том, что генетические факторы играют существенную роль в возникновении заболевания. Еще в 1949 г. В.Сrown обнаружил 11 случаев болезни у близких родственников.

Современные генетические исследования подтверждают результаты, полученные при наблюдении близнецов. При наличии генетической

предрасположенности ВЗК развиваются лишь после контакта с экзогенными факторами окружающей среды.

Согласно иммунологической концепции патогенетический каскад воспаления начинается с внедрения в кишечник антигена. Неизвестные антигены могут быть пищевыми компонентами или инфекционными агентами (бактерии/ вирусы?).

При болезни Крона антигенная картина у каждого отдельного пациента - индивидуальна, в то время как, например, в случае глютеновой энтеропатии все пациенты реагируют на один и тот же антиген (глиадин) с развитием одного и того же заболевания (глютеновой энтеропатии, или целиакии).

Данная концепция создает основу для индивидуальной диеты исключения, сложно осуществимой с практической точки зрения, но дающей, согласно последним английским исследованиям, исключительно хорошие клинические результаты.

Индивидуальные антигены представлены клетками иммунной защиты, специфичными для стенки кишечника. В результате - в несколько этапов - активируются мессенджеры воспаления (цитокины), и - при посредстве вторичных факторов воспаления - развивается деструкция слизистой оболочки кишечника.



*GALT – gut-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (термин для обозначения иммунной системы кишечника)

Рис. 1. Индукция иммунного ответа в кишечнике и возможность иммунологической интервенции.

У пациентов с ВЗК первичной является стимуляция IgG-продуцирующих иммунных клеток. В отличие от IgA-антител, продукция которых находится в пределах нормы, IgG-антитела запускают вторичные факторы воспаления, что приводит к деструкции кишечной стенки.

В дополнение к этому нарушается баланс между воспалительными и противовоспалительными цитокинами. Дисрегуляция иммунных реакций служит причиной избыточной активации воспалительных цитокинов. В связи с патологически увеличенной продолжительностью жизни Т-лимфоцитов, поддерживающих патологический процесс, у пациентов с болезнью Крона заболевание прогрессирует в хроническую стадию.

Таким образом, можно заключить, что ослабления иммунной системы при ВЗК не происходит. Напротив, имеется избыточная и сверхпродолжительная активация иммунной системы, ассоциированной с кишечником. Единственная цель всех видов лекарственной терапии заключается в том, чтобы восстановить баланс иммунной системы посредством ее супрессии.

Результаты этих исследований объясняют выраженный терапевтический эффект таких лекарственных средств как системные кортикостероиды или 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) и формируют теоретическую основу для новых видов иммуномодулирующей терапии (интерлейкин-10, моноклональные антитела, топический кортикостероид будесонид).

Роль длительного психосоциального или эмоционального стресса у больных с ВЗК также можно рационально объяснить воздействием на иммунную систему.

Несмотря на имеющиеся сведения о более высокой частоте выявления у лиц, страдающих болезнью Крона, различных штаммов микобактерий и вирусных инфекций, в настоящее время нет оснований считать инфекционные агенты явным этиологическим фактором заболевания.

В последнее время особое внимание исследователей привлекает концепция иммунопатогенеза хронических воспалительных заболеваний кишечника. Можно считать доказанным, что при болезни Крона повышается местная выработка антител и обнаруживается сдвиг соотношения секреции IgG и IgA в сторону увеличения продукции IgG. Повышение местной выработки антител способно

опосредовать эффекторные функции (активацию комплемента, клеточную цитотоксичность). В активации В-лимфоцитов и контроле их функции принимают участие большое количество различных факторов: освобождение определенных цитокинов, взаимодействие с Т-клетками и т.д. Кроме того, отсутствие пролиферативного ответа Т-клеток иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), может служить подтверждением их региональной супрессии. Таким образом, воспаление сопровождается закономерным вовлечением в процесс различных компонентов иммунной системы слизистой оболочки кишки. В последнее время также активно обсуждается вопрос о роли васкулита в патогенезе данного заболевания.

В качестве триггерных механизмов развития болезни Крона можно считать доказанную роль курения (риск развития заболевания повышен в 1,8-4,2 раза). Остальные обсуждавшиеся ранее механизмы (роль некоторых видов жиров, повышенное потребление сахара, оральные контрацептивы), очевидно, не играют сколько-нибудь существенной роли.

Морфология. Одним из кардинальных микроскопических признаков болезни Крона является распространение воспалительного инфильтрата на все слои кишечной стенки. Воспалительный процесс начинается с подслизистого слоя, поэтому слизистая оболочка представляется вначале малоизмененной. Причем для раннего периода заболевания характерна макрофагальная и лимфоцитарная инфильтрация кишечной стенки. Присоединяющееся изъязвление эпителия сопровождается инфильтрацией нейтрофилами.

Неравномерная плотность инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки также является закономерной при болезни Крона. Во всех слоях кишечной стенки могут возникать лимфоидные скопления ("неполные гранулемы"). В 60% случаев болезни Крона встречаются гранулемы саркоидного типа. 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 могут обнаруживаться не только в стенке кишки, но и в регионарных лимфатических узлах.

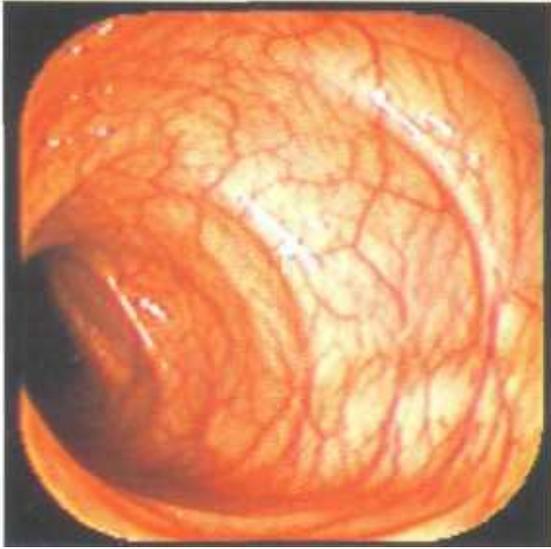


Рис. 2. Эндоскопия. Норма.

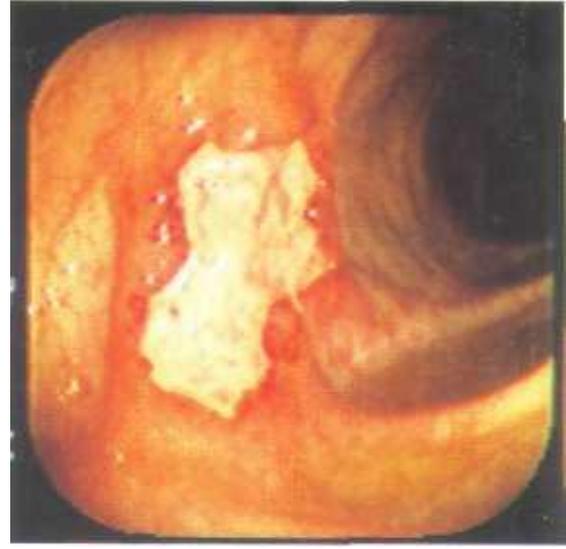


Рис. 3. Эндоскопия. Болезнь Крона. Язва в форме карты с приподнятыми красными краями.

Глубокие и узкие язвы, обычно ориентированные вдоль или поперек оси кишки (бульжная мостовая), фиброз кишечной стенки, многочисленные спайки - закономерно наблюдаемая картина при развернутой стадии заболевания. Морфологические изменения сосудов также выражены в виде отложения фибрина в артериолах, а также их окклюзии.

Диагностика: гистологическая, рентгенологическая, сонографическая

Гистология

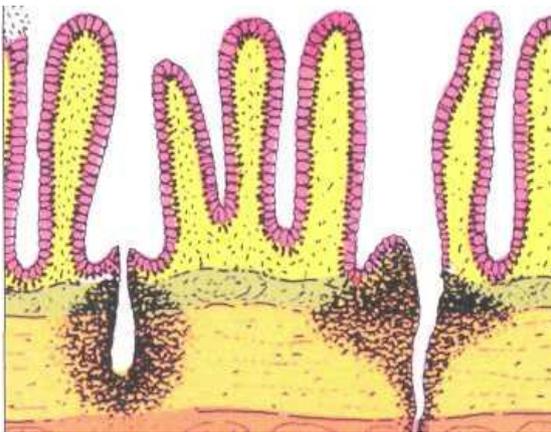


Рис. 4. Трансмуральное воспаление: асимметричное, прерывистое, с наличием гранулем.

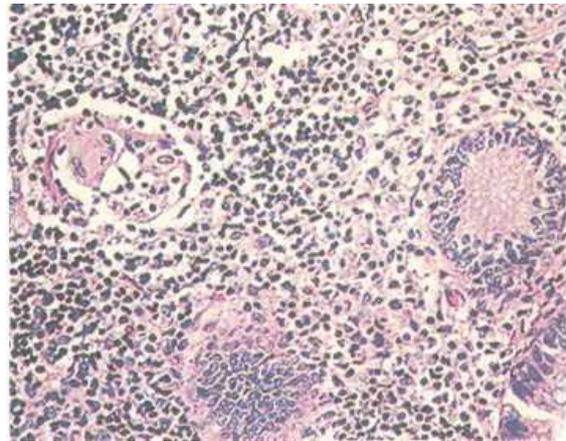


Рис. 5. Лимфоцитарная инфильтрация (трансмуральная, с неравномерным распределением); фокальная лимфоидная гиперплазия; фиброзирование всех слоев кишечной стенки; трещины; эпителиоидноклеточные гранулемы (30-60%) в подслизистой оболочке; редкие крипт-абсцессы, содержащие бокаловидные клетки (толстая кишка).

Рентгенология



Рис. 6. Терминальный отдел подвздошной кишки, сегментарное стенозирование, слизистая оболочка в виде "булыжной мостовой".

Сонография

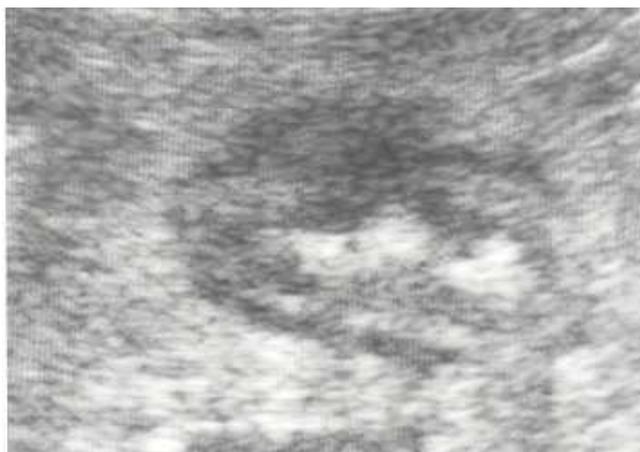


Рис. 7. Слабо выявляемое расширение стенки, типично эксцентрическое

Локализация



Рис. 8. Частота развития воспалительного процесса в различных отделах желудочно-кишечного тракта

Клиническая картина

Активность заболевания

Поскольку при болезни Крона имеется асимметричное трансмуральное воспаление (поражающее все слои), то часто глубокие слои кишечной стенки поражаются сильнее. Поэтому во время эндоскопии в просвете кишки открывается лишь верхушка айсберга. Как следствие, клиническая выраженность заболевания не обязательно коррелирует эндоскопическими и гистологическими признаками или же лабораторными данными. Для оценки активности болезни и назначения адекватной терапии были разработаны специальные индексы. Наиболее известным из них является индекс активности болезни Крона (ИАБК), представленный ниже.

Клиническая симптоматика зависит от локализации поражения и глубины патологических изменений в кишечной стенке. Наиболее общими симптомами у лиц, страдающих болезнью Крона, являются диарея, абдоминальные боли и похудание. Астенизация больного и лихорадка обычно возникают на фоне активной атаки заболевания. Для поражения подвздошной кишки характерны симптомы острого аппендицита. Кроме того, при данной локализации нередко возникают явления кишечной непроходимости. При объективном осмотре в правой подвздошной области сравнительно часто можно пропальпировать опухолевидное образование.

Клиническая картина

- Сегментарное воспаление с преимущественным поражением дистального отдела подвздошной кишки
- Может быть поражен (прерывисто - очагами) **весь** желудочно-кишечный тракт (от полости рта до прямой кишки)
- Гистология: **трансмуральное** воспаление (приводит к образованию фистул)

Индекс активности болезни Крона (ИАБК) по Бесту

	Показатели 1–8 вводятся на основании результатов обследования и умножаются на коэффициент значимости.	Коэффициент значимости	Всего									
1	Частота неоформленного (жидкого или кашицеобразного) стула за последнюю неделю	<input type="text"/> x 2 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
2	Боли в животе (по интенсивности) (сумма баллов за неделю)	<input type="text"/> x 5 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
3	Общее самочувствие (сумма баллов за неделю)	<input type="text"/> x 7 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
4	Другие симптомы, связанные с болезнью Крона (при наличии отметить галочкой) <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Ирит, увеит</td> <td style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Артралгии, артриты</td> <td style="width: 33%;"><input type="checkbox"/> Температура выше 37,5 °C в течение последней недели</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит</td> <td><input type="checkbox"/> Анальные трещины, свищи, абсцессы</td> <td>Число пунктов, отмеченных галочкой</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Другие свищи</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Ирит, увеит	<input type="checkbox"/> Артралгии, артриты	<input type="checkbox"/> Температура выше 37,5 °C в течение последней недели	<input type="checkbox"/> Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит	<input type="checkbox"/> Анальные трещины, свищи, абсцессы	Число пунктов, отмеченных галочкой	<input type="checkbox"/> Другие свищи			<input type="text"/> x 20 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>
<input type="checkbox"/> Ирит, увеит	<input type="checkbox"/> Артралгии, артриты	<input type="checkbox"/> Температура выше 37,5 °C в течение последней недели										
<input type="checkbox"/> Узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит	<input type="checkbox"/> Анальные трещины, свищи, абсцессы	Число пунктов, отмеченных галочкой										
<input type="checkbox"/> Другие свищи												
5	Симптоматическое лечение диареи (применение симптоматических антидиарейных средств) Если да	<input type="text"/> 1 x 30 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
6	Резистентность стенки живота: 0 – нет 2 – неясная 5 – четко выраженная	<input type="text"/> x 10 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
7	<input type="text"/> Гематокрит (Hct) Женщины: 42 минус Hct Мужчины: 47 минус Hct	<input type="text"/> x 6 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
8	<input type="text"/> Масса тела (кг) <input type="text"/> Нормальная масса тела (кг)	$1 - \frac{\text{Масса тела}}{\text{Нормальная масса тела}}$ <input type="text"/> x 100 =	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									
	Оценка: ИАБК ≤ 150: неактивное заболевание ИАБК > 150: активное течение заболевания	Итоговое значение ИАБК	<input style="width: 50px; height: 30px;" type="text"/>									

Основные симптомы при первой манифестации

Кишечные		Внекишечные	
• Боли в животе	77%	• Снижение массы тела	54%
• Диарея	73%	• Лихорадка	35%
• Кровотечения	22%	• Анемия	27%
• Анальные свищи	16%	• Артралгии	16%
		• Поражение глаз	10%
		• Узловатая эритема	2%

Внекишечные проявления болезни Крона

Осложнения, связанные с активностью процесса

Арtritы, некротизирующая пиодермия, афтозный стоматит, узловая эритема, эписклерит

Осложнения, не связанные с активностью процесса

Первичный склерозирующий холангит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит

Осложнения, связанные с мальабсорбцией вследствие поражения тонкой кишки

Нефролитиаз, холецистолитиаз, амилоидоз и т.д.

При поражении толстой кишки тяжелая диарея встречается чаще, чем при тонкокишечной локализации процесса. Клиническое течение в этом случае напоминает симптоматику неспецифического язвенного колита (особенно при поражении левых отделов толстой кишки). Возникает стул с примесью крови, резкие позывы к дефекации в ночное время. При вовлечении в процесс дистальных отделов толстой кишки заболевание может проявить себя симптомами острого парапроктита, а также развитием анальных или ректальных стенозов, обуславливающих запор.

Выделение осложнений болезни Крона весьма условно, поскольку в клинической практике очень сложным представляется дифференцировать отдельные проявления тяжелого течения этого заболевания от собственно осложнений. К осложнениям болезни Крона относятся стриктуры, наружные и внутренние свищи, перфорации, кровотечения. Стриктуры - одни из наиболее частых осложнений болезни Крона. Их наличие клинически проявляется схваткообразными болями в животе, запорами, развитием частичной или реже полной кишечной непроходимости. Массивные кровотечения, связанные с

деструктивными изменениями стенки сосудов в месте изъязвлений, проявляют себя, в зависимости от локализации процесса, наличием алой крови в каловых массах, меленой, а при поражении желудка и рвотой цвета кофейной гущи, а также общими симптомами анемизации организма.

Воспалительный процесс при болезни Крона постепенно распространяется из подслизистого на мышечный и серозный слои стенки кишки и может привести к образованию инфильтратов и абсцессов в брюшной полости и последующему возникновению свищей. Свищи могут располагаться между кишкой и полым органом, а также между петлями кишки. Наружные свищи открываются выходным отверстием на передней брюшной стенке (обычно в области послеоперационного рубца).

Перфорации при болезни Крона чаще встречаются прикрытыми, что важно иметь в виду для правильного понимания клинического течения заболевания.

В ряде случаев можно предположить, что длительное хроническое воспаление оболочки толстой кишки способствовало малигнизации, однако частота возникновения злокачественных опухолей при болезни Крона существенно ниже, чем при язвенном колите.

Внекишечные проявления болезни Крона весьма многообразны, их можно подразделить на связанные с активностью процесса и не связанные с этим.

Первичная диагностика/наблюдение (в общетерапевтической практике)

Первичный диагноз

Период от появления первых симптомов до установления диагноза воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона, язвенного колита) в большинстве случаев весьма продолжителен.

Диагностика может осложняться тем обстоятельством, что основной клинический симптом - диарея - часто маскируется первоначально более выраженными внекишечными проявлениями, так что кишечные симптомы могут производить впечатление вторичных.

Базисная диагностика

Анамнез	Наличие ВЗК у близких родственников Проживание за рубежом
Клинические данные	Частота стула Наличие крови Боли в животе
Лабораторные показатели	Критерии воспаления: <ul style="list-style-type: none">- СОЭ- С-реактивный белок- анемия- тромбоцитоз Исследование стула с исключением инфекционного заболевания Серология с исключением сальмонелл, иерсиний, <i>Campylobacter jejuni/coli</i>
Сонография органов брюшной полости	Сонографические признаки: <ul style="list-style-type: none">• утолщение (уплотнение) кишечной стенки вследствие воспалительной или опухолевой инфильтрации
Дополнительные исследования	Для исключения: <ul style="list-style-type: none">• непереносимости лактозы: дыхательный тест с лактозой-Н₂• малабсорбции: тест на всасывание ксилитозы• дивертикулеза (дивертикулита): колоноскопия, контрастная клизма толстой кишки

Направление к врачу-гастроэнтерологу/ госпитализация

При подозрении на:	<ul style="list-style-type: none">• Обострение• Токсический мегаколон (язвенный колит)• Хроническое резистентное течение
--------------------	--

Наблюдение при подтвержденном диагнозе ВЗК

Клинические данные	} Индексы активности
Лабораторные показатели	

Диагностика и наблюдение врачом-гастроэнтерологом

Амбулаторное наблюдение

- Ректоскопия
- Сигмоидоскопия
- Полная илеоколоноскопия
- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)
- Рентгенологическое исследование тонкой кишки по методу Селлинка (Sellink)
- Контрастная клизма

При наличии признаков болезни Крона перед началом лечения необходимо выполнить полный объем диагностических процедур (ЭГДС, рентгенологическое исследование по Селлинку, илеоколоноскопия) для того, чтобы установить все пораженные участки кишечника, учитывая сегментарный характер воспалительного процесса. Это также важно для правильного выбора терапии (топической или системной).

Наблюдение. Клинические данные, лабораторные показатели и эндоскопия.

Стационарное лечение (госпитализация)

- Токсический колит (с мегаколон или без)
- Подозрение на сепсис
- Подозрение на скрытую или явную перфорацию
- Субилеус/илеус

Те или иные проявления обширного симптомокомплекса, характерного при болезни Крона (диарея, абдоминальные боли, лихорадка и прогрессирующее похудание, поражения терминальной области), должны заставить врача заподозрить возможность данного заболевания.

Лабораторные исследования крови выявляют анемию как следствие кровопотери или развития синдрома мальабсорбции; различные проявления интоксикации и воспаления: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, увеличение СОЭ, повышение активности острофазных белков крови. Как и анемия,

гипоальбуминемия и электролитные нарушения присоединяются при прогрессировании вторичного синдрома мальабсорбции.

Эндоскопический метод исследования пищеварительного тракта имеет важнейшее значение в диагностике болезни Крона. Неравномерное утолщение слизистой оболочки, наличие узких язв-трещин, сужение просвета кишки - картина "булыжной мостовой", характерна при болезни Крона. Однако при начальных стадиях заболевания и формировании рубцовых изменений подобной типичной картины получить не удастся. Прицельная биопсия, выполненная при эндоскопическом исследовании, может подтвердить диагноз. Следует помнить, что при болезни Крона патологический процесс вначале возникает в подслизистом слое, поэтому необходимо включать участок данного слоя в биопсийный материал. Тем не менее обнаружить патогномичные для болезни Крона саркоидо-подобные гранулемы удастся далеко не всегда.

Рентгенологические исследования - ирригоскопия, серийная рентгенография тонкой кишки - также имеют немаловажное значение. Однако для уточнения состояния тонкой кишки наиболее информативным является не обычный пероральный прием бариевой взвеси, а его введение через зонд за трейцерову связку.

Ультразвуковое исследование брюшной полости, компьютерная томография дают ценную информацию при диагностике абсцессов, нередко встречающихся при болезни Крона. При наличии наружных свищей показано проведение фистулографии.

Внекишечные проявления и осложнения

Внекишечные проявления. Внекишечные симптомы встречаются примерно у 60% пациентов с ВЗК. Они могут играть ключевую роль в формировании клинического течения первичного заболевания. Внекишечные симптомы принципиально могут быть разделены на две группы: внекишечные проявления и внекишечные осложнения. Различаются они тем, что патогенез внекишечных проявлений, как и первичного заболевания, остается невыясненным, в то время как патогенез осложнений, в большинстве случаев, известен.

Внекишечные проявления затрагивают, главным образом, суставы, кожу, глаза и перианальную область. Другие органы поражаются реже. Внекишечные симптомы могут проявляться как начальные симптомы заболевания, в особенности поражения суставов и узловатая эритема. Иногда установление диагноза первичного склерозирующего холангита (ПСХ) при хроническом заболевании печени приводит к выявлению язвенного колита.

Более редкими (< 1%) являются случаи панкреатита, васкулита, перикардита, миокардита, аутоиммунной гемолитической анемии и тромботических заболеваний.

Кожа	Узловатая эритема, Гангренозная пиодермия
Суставы	Полиартрит, моноартрит, сакроилеит
Глаза	Иридоциклит, увеит
Легкие	Альвеолит, фиброз легких
Сердце	Перимиокардит
Кровь	Тромбоэмболические изменения Аутоиммунная гемолитическая анемия
Ткани	Амилоидоз

Внекишечные осложнения. Причиной внекишечных осложнений по существу является недостаток или (реже) избыток экзогенных или эндогенных веществ в организме в результате нарушения функции кишечника. Решающее значение здесь принадлежит витаминам, микроэлементам, белкам, желчным кислотам, щавелевой кислоте и воде. Дефицит этих веществ может приводить к развитию анемии, остеомалации, сенсорных расстройств (дефицит цинка, дефицит витаминов группы В). Нарушения всасывания могут быть причиной образования как желчных (снижение абсорбции желчных кислот), так и почечных камней.

При поражении глаз и суставов показана специализированная офтальмологическая и ревматологическая диагностика. Изменения в печени, желчные и почечные камни, как правило, могут быть выявлены при сонографическом исследовании; первичный склерозирующий холангит (ПСХ)

диагностируется только с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Для определения дефицита микроэлементов и витаминов еще **до появления симптомов** рекомендуется ежегодное определение содержания Fe, Ca, Mg, Zn, ферритина, фолиевой кислоты, витаминов А, В₁₂, D, Е и К. Тест Шиллинга позволяет на ранней стадии установить потребность в постоянном возмещении витамина В₁₂.

Следует помнить также и о побочных эффектах лекарственных препаратов.

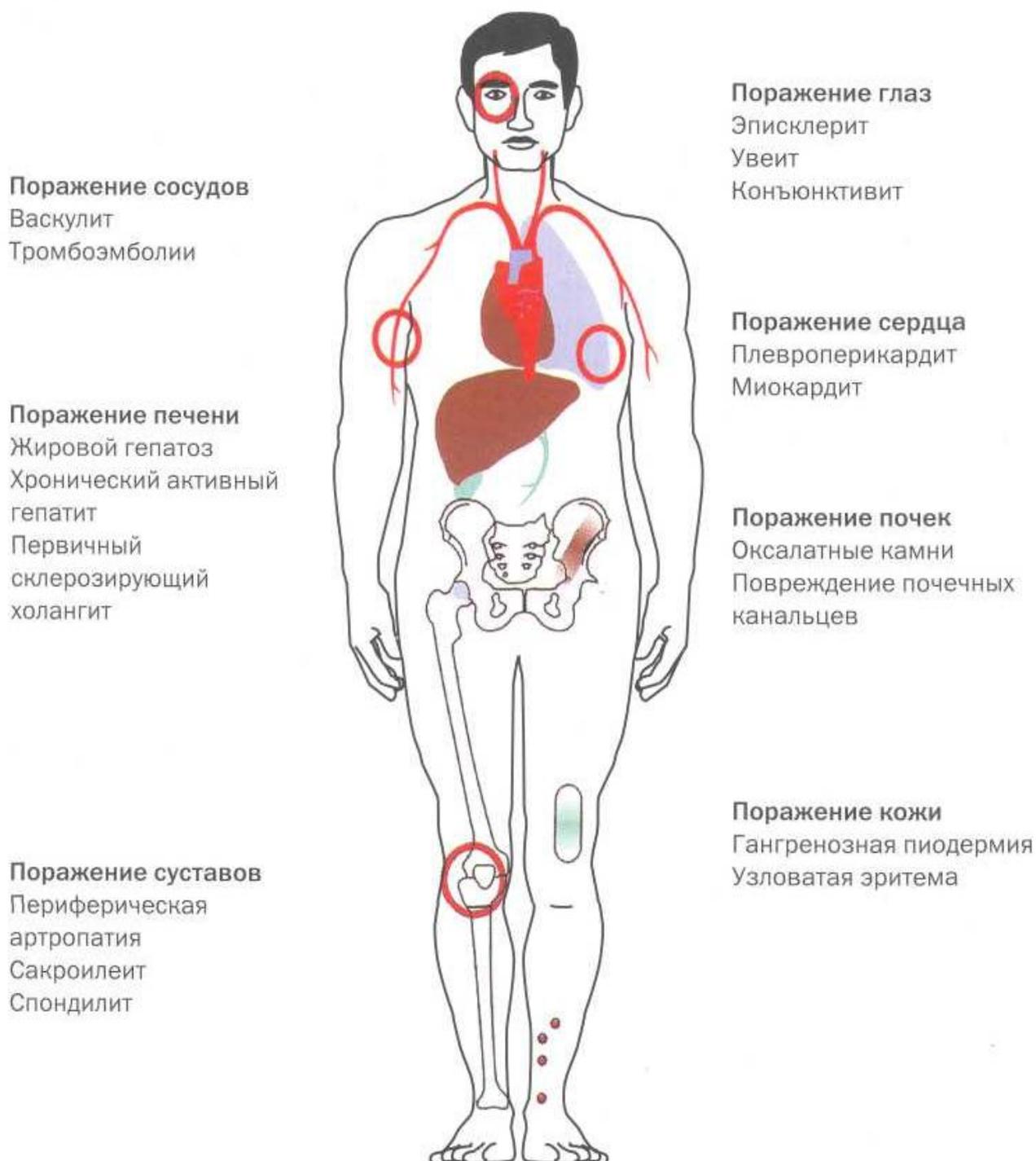


Рис. 9. Внекишечные проявления и осложнения при болезни Крона.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто болезнь Крона приходится дифференцировать от язвенного колита, туберкулезного поражения кишки, ишемического колита, иерсиниоза, острого аппендицита.

Язвенный колит, протекающий с сопутствующим парапроктитом или ретроградным илеитом, может послужить причиной диагностической ошибки. К тому же даже с использованием современных эндоскопических, рентгенологических методов исследования, гистологического изучения биоптатов примерно в десятой части случаев не удастся разграничить эти два заболевания ("недифференцируемый колит").

Развития рубцовых изменений, кишечных свищей характерны не только для болезни Крона, но и для туберкулеза кишечника. Абдоминальные боли, кишечные кровотечения - симптомы ишемического колита также могут быть адекватно оценены лишь после надлежащего клинико-инструментального обследования.

Максимально используя различные диагностические процедуры, следует, насколько это возможно, провести дифференциальную диагностику между язвенным колитом и болезнью Крона. При этом рекомендуется использовать некоторые дифференциально-диагностические критерии:

Признаки	Болезнь Крона	Язвенный колит
Кровь в кале	редко	часто
Боли в животе	часто	редко
Вовлечение прямой кишки	редко (20%)	всегда
Перианальные поражения	часто	редко
Свищи	часто	редко
Токсическая дилатация	редко	редко
Рецидив после хирургического лечения	часто	нет
Эндоскопия:		
Афты	часто	нет
Продольные язвы	часто	нет
Непрерывное (сплошное) поражение	редко	как правило
Поражение терминального отдела подвздошной кишки	часто (80%)	нет

Эпителиоидноклеточные гранулемы встречаются (40%) нет

Лечение

Принципы терапии. Поскольку этиология воспалительных заболеваний кишечника до сих пор остается невыясненной, то и этиотропной терапии пока не существует.

Поэтому принципы терапии первой линии при воспалительных заболеваниях кишечника сводятся к лекарственной терапии, направленной на ликвидацию симптомов обострения и поддержание последующей ремиссии, а также к оперативным вмешательствам, проводимым с целью устранения угрожающих жизни ситуаций.

Болезнь Крона - принципы терапии

Обострение

- Кортикостероиды
- топические: **будесонид**
- системные: например, преднизолон
- **Месалазин** или сульфасалазин
- Если необходимо, иммуносупрессанты (например, азатиоприн)
- Элементарная диета

Поддержание ремиссии

- Месалазин
- Диета, богатая пищевыми волокнами
- Компенсация дефицита витаминов и микроэлементов (например, витамина B12, цинка)
- Холестирамин при хологенной диарее
- Антидиарейные средства

Хронически активное течение, стероидная зависимость, свищи

- Азатиоприн

При отсутствии ответа на иммуносупрессанты:

- Антитела к ФНО- α (TNF- α)

Основные группы лекарственных препаратов, применяющихся как при язвенном колите, так и при болезни Крона, следующие:

1) препараты, непосредственно высвобождающие 5-аминосалициловую кислоту (месалазин), или же препараты, в которых 5-аминосалициловая кислота образуется в процессе расщепления действующего вещества уже в кишечнике (сульфасалазин);

2) топические (будесонид) или системные кортикостероиды;

3) иммуносупрессанты. Несмотря на отсутствие полного патофизиологического понимания, эмпирически было доказано, что такие терапевтические подходы позволяют добиться успеха примерно у 3/4 всех пациентов с ВЗК в стадии обострения. Резистентные и хронически активные формы ВЗК до сих пор представляют терапевтическую проблему. Всегда следует помнить также и о возможных побочных эффектах лекарственных средств.

Все три вышеуказанные группы препаратов применяются для дифференцированной терапии язвенного колита и болезни Крона. При этом для каждого из этих заболеваний существует своя терапевтическая тактика.

Фармакотерапия болезни Крона

Обострение. Наиболее эффективные препараты представлены кортикостероидами. Помимо традиционных системных кортикостероидов (преднизолон, 6-метилпреднизолон) имеется и топический кортикостероид будесонид, отличающийся высоким эффектом "первого прохождения" через печень (first-pass effect). После абсорбции в кишечнике более 90% препарата инактивируется в печени. Таким образом, будесонид обладает исключительной эффективностью непосредственно в местах локализации воспалительного процесса и отличается при этом низкой частотой побочных эффектов.

Представленная схема демонстрирует общепринятый режим дозирования традиционных кортикостероидов. Пациентам с тяжелыми формами болезни Крона (высокая активность заболевания) рекомендуется назначение традиционных кортикостероидов. При умеренной активности заболевания (среднетяжелые и легкие формы) предпочтительнее назначение будесонида с целью снижения частоты побочных эффектов.

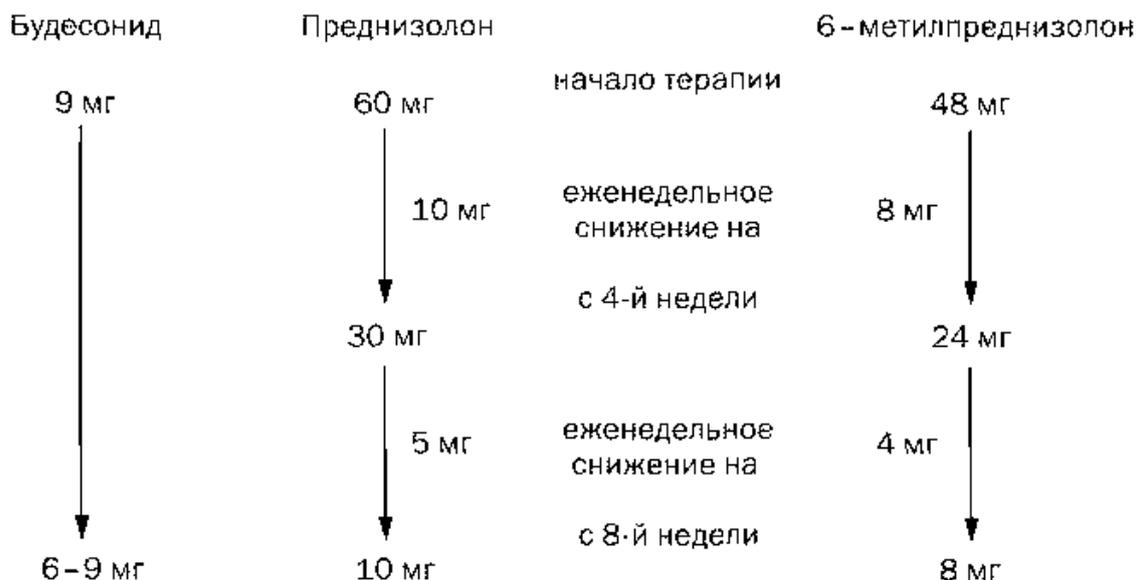


Рис. 10. Схема терапии обострений болезни Крона кортикостероидами

Сульфасалазин отличается значительно меньшей эффективностью. Месалазин в дозе 2 г в день также менее эффективен, чем кортикостероиды. Существенно лучшие результаты достигаются при применении месалазина в дозах > 4 г в день.

Хронически активная форма. Если длительная терапия глюкокортикостероидами не приводит к ремиссии, может обсуждаться возможность назначения иммуносупрессантов. Препаратом выбора является азатиоприн, назначаемый в дополнение к кортикостероидам из-за медленного (через 2-6 месяцев) начала его действия. При этом следует обращать внимание на возможные побочные эффекты препарата с развитием тяжелых осложнений, в особенности со стороны системы крови, печени и поджелудочной железы. Оптимальная ежедневная доза азатиоприна составляет 2-3 мг/кг массы тела. Помимо индукции клинической ремиссии целью лечения является и снижение дозы кортикостероидов. Установление хирургически устранимых причин ряда симптомов (стенозы, свищи) может приводить к улучшению состояния больных после соответствующего хирургического вмешательства.

Поддержание ремиссии. Для болезни Крона характерна высокая частота рецидивов. В связи с этим, при достижении стероид-индуцированной ремиссии лечение кортикостероидами завершается не сразу, а постепенно - в течение 3-6 месяцев.

Терапия болезни Крона

Фармакотерапия обострений

Симптомы и клинико-лабораторные данные

Индекс активности болезни Крона по Бесту (ИАБК) > 150

<p>Обострения легкой или средней степени тяжести: Месалазин (5-АСК) 3-4,5 г в день перорально (при легком обострении возможна монотерапия) и/или Будесонид - 9 мг в день перорально - при илеоцекальной локализации и поражении восходящей кишки - при отсутствии внекишечных симптомов</p> <p>При поражении прямой кишки и дистальных отделов толстой кишки: Местное лечение месалазином (5-АСК) в свечах или в клизмах Кортикостероиды в форме пены или в клизмах, будесонид в клизмах</p>	<p>Обострения - от средне-тяжелых до тяжелых: Преднизолон или его аналоги перорально (реже требуется в/в введение)</p> <table><tr><td>1-я неделя</td><td>60 мг</td></tr><tr><td>2-я неделя</td><td>40 мг</td></tr><tr><td>3-я неделя</td><td>30 мг</td></tr><tr><td>4-я неделя</td><td>25 мг</td></tr><tr><td>5-я неделя</td><td>20 мг</td></tr><tr><td>6-я неделя</td><td>15 мг</td></tr></table> <p>Снижение дозы после достижения клинического эффекта</p> <p>7-26-я неделя 10 мг в день (для профилактики ранних рецидивов после достигнутой ремиссии)</p> <p>С 27 недели - постепенная отмена</p> <p>Возможна дополнительная местная терапия</p>	1-я неделя	60 мг	2-я неделя	40 мг	3-я неделя	30 мг	4-я неделя	25 мг	5-я неделя	20 мг	6-я неделя	15 мг
1-я неделя	60 мг												
2-я неделя	40 мг												
3-я неделя	30 мг												
4-я неделя	25 мг												
5-я неделя	20 мг												
6-я неделя	15 мг												

Осложненное течение заболевания:

Азатиоприн - 2-3 мг/кг массы тела (эффект - через 2-6 месяцев)

- при "стероид-зависимых" или "стероид-рефрактерных" формах заболевания

- при хронически активном заболевании и хронических свищах

Элементарная диета ("пища астронавтов") в течение 4-12 недель (только при поражении тонкой кишки) через дуоденальный зонд

Метронидазол - 500-1000 мг в день (7-10 дней)

Антибиотики, например, **ципрофлоксацин**

Метотрексат

Инфликсимаб

Терапия в фазе ремиссии:

• Профилактика рецидивов месалазином (5-АСК) - 1,5-3 г в день (в особенности, у оперированных пациентов)

• Продолжение первичной активной терапии азатиоприном (также без стероидов)

• Стандартная диета, богатая пищевыми волокнами (необходимо остерегаться развития стенозов!)

• Восполнение дефицита витамина В₁₂, фолиевой кислоты, железа, цинка, жирорастворимых витаминов

• Холестирамин при хологенной диарее

• Антидиарейные средства (кодеин, лomotил, лоперамид)

• Безлактозная диета при доказанной непереносимости лактозы

• Прекращение курения

Клинические исследования показали высокую эффективность месалазина в поддержании ремиссии. Оптимальная суточная доза препарата при этом составляет 3 г в сутки.

Лечение свищей. Для лечения свищей может быть использован метронидазол. Клинические исследования показали, что у 50% пациентов закрытие свищей достигается в течение примерно 3 месяцев (!). При этом следует иметь в виду, что согласно действующим рекомендациям прием метронидазола не должен превышать 10 дней. Это означает, что за пациентами, длительно принимающими метронидазол, должно быть установлено тщательное наблюдение во избежание развития побочных эффектов. При появлении периферических нейропатий с "покалывающими" парестезиями нижних конечностей метронидазол должен быть немедленно отменен до полного исчезновения этих симптомов. Одного лишь снижения дозы недостаточно.

Клинические исследования показали, что при лечении азатиоприном достигается достоверно более высокая частота закрытия свищей (31%), чем при использовании плацебо (6%). При отсутствии ответа на традиционное лечение свищей у пациентов с болезнью Крона может обсуждаться возможность терапии антителами к ФНО-а (TNF- α).

Беременность.

Молодые женщины, страдающие воспалительными заболеваниями кишечника, очень часто хотят иметь детей. Такие женщины интересуются, представляет ли их заболевание повышенный риск для беременности и возможную опасность для матери или ребенка. Им очень хочется знать, может ли лекарственная терапия повредить их ребенку в течение этого периода. Желательно, чтобы беременность протекала в фазе ремиссии ВЗК. Поэтому планировать беременность следует, консультируясь с лечащим врачом. Вероятность рождения здорового ребенка при этом так же высока, как и у здоровых женщин. Повышенного риска отклонений в развитии или рождения недоношенного ребенка также нет. В 75% случаев сама беременность не влияет на

активность ВЗК. Активные обострения обычно наблюдаются в первом триместре беременности или же после родов. Научные исследования показали безопасность кортизона, сульфасалазина и 5-АСК (месалазина) для человеческого эмбриона, что означает возможность применения данных препаратов во время беременности. Если беременность наступила во время проведения лекарственной терапии, отменять препараты не следует из-за риска повышения активности заболевания.

Дети и подростки.

В настоящее время создается устойчивое впечатление, что частота воспалительных заболеваний кишечника среди детей и лиц молодого возраста растет. Возрастной фактор, с одной стороны, и соответственно длительное течение заболевания, с другой, требуют тщательной диагностики и терапии ВЗК на ранних стадиях - идеально в педиатрических гастроэнтерологических центрах. Довольно часто эти заболевания нарушают физическое развитие детей и подростков. Этот фактор сочетается с интенсивным терапевтическим воздействием, что делает абсолютно необходимым постоянное наблюдение семейным врачом. Применение кортизола должно быть ограничено, особенно в связи с возможной задержкой роста. Предпочтительнее раннее лечение топическими кортикостероидами (буденофальк) и иммуносупрессантами (азатиоприн).

Психоэмоциональные нагрузки у детей и подростков, страдающих ВЗК, могут оказывать просто разрушительное действие. Если больной ребенок (подросток) и/или его семья не в состоянии справиться с возникшими психоэмоциональными проблемами, то уже на ранних стадиях заболевания может потребоваться индивидуализированная клиничко-психологическая или, если необходимо, педиатрическая нейропсихиатрическая помощь.

Питание.

Общей формулы диетического питания при ВЗК не существует. Рекомендуется хорошо сбалансированная диета, восполняющая дефицит нутриентов. Диетотерапия при болезни Крона отличается от таковой при язвенном колите.

При болезни Крона, в особенности, используются различные формы энтерального или парентерального питания. Это не только индуцирует улучшение нутритивного статуса, но и снижает также активность воспаления. Особенно показано энтеральное питание при наличии тяжелой недостаточности питания или задержки роста, причем, как в активной, так и в неактивной фазе болезни Крона.

В активной фазе болезни Крона монотерапия питанием менее эффективна, в отношении частоты ответа и времени наступления ремиссии, чем классическая стероидная терапия. Остается выяснить, в каких случаях могут быть эффективны специально составленные диеты (например, с увеличением доли жиров).

Взрослые пациенты с легкой степенью недостаточности питания могут получать жидкую пищу в дополнение к их обычному питанию.

При тяжелой недостаточности питания (например, при задержке роста у детей) рекомендуется вводить пищу через зонд. Здесь предпочтительнее периодическое введение, например, в течение ночи. В активной фазе зондовое питание является почти обязательным, хотя и не встречает большого одобрения со стороны пациентов (2 литра жидкой пищи). Установившейся концепции, обосновывающей применение диетических мероприятий с целью длительного поддержания ремиссии, пока не существует.

Риск развития рака. Известно, что при длительном течении хронического воспалительного процесса риск развития рака возрастает.

При **болезни Крона** риск развития рака существенно ниже.

Это означает, что при продолжительности заболевания более 10 лет у больных язвенным колитом должно регулярно проводиться эндоскопическое обследование толстой кишки, по крайней мере, один раз в два года. Это - единственный путь раннего выявления признаков перерождения, так называемой дисплазии слизистой оболочки. Оперативное вмешательство в таких случаях может предотвратить развитие рака.

Лечение

Сульфалазин и месалазин

Сульфалазин являлся первым препаратом, успешно примененным в лечении болезни Крона. Составные части препарата - сульфапиридин и 5-аминосалициловая кислота - освобождаются в кишечнике благодаря расщеплению азотной связи под воздействием бактерий. Далее сульфапиридин абсорбируется, а 5-аминосалициловая кислота (5-ASA) остается в кишечнике и экскретируется с фекалиями.

Другие препараты 5-ASA не содержат сульфогруппы. К этому классу препаратов относится месалазин. Меса-лазин проявляет свою биологическую активность, контактируя непосредственно со слизистой оболочкой кишки, в связи с этим его терапевтическая активность непосредственно связана с адекватной концентрацией в просвете кишки. Достижение препаратом соответствующего участка кишечника, и, следовательно, реализация его биологически активного действия зависят от "транспортной упаковки". В одной из лекарственных форм месалазин заключен в оболочку, растворение которой происходит при соответствующих значениях рН среды дистальных отделов тонкой кишки и прокси-мальных толстой. Позже была разработана лекарственная форма, в которой месалазин содержится в гранулах, покрытых этилцеллюлозой, растворение которой не зависит от соответствующих значений рН среды. После приема препарата и растворения наружной оболочки микрогранулы освобождаются и проявляют свой терапевтический эффект на всем протяжении кишки. Препараты 5-ASA уменьшают активность воспалительного процесса при болезни Крона, ингибируя синтез метаболитов арахидоновой кислоты, активность нейтро-фильной липоксигеназы. Они также тормозят миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов. Имму-номодуляторное действие 5-ASA проявляется также и в подавлении секреции лимфоцитами иммуноглобулинов.

Сульфасалазин эффективен в лечении болезни Крона, но только в случаях изолированного поражения тонкой кишки. Не доказана эффективность данного препарата для профилактики возникновения рецидивов (в том числе и после хирургического лечения). Препараты месалазина доказали свой клинический

эффект при болезни Крона в случаях поражения как тонкой, так и толстой кишки, однако лишь при назначении сравнительно больших дозировок препарата (4 г в сутки). Для поддержания клинической ремиссии дозы месалазина могут составлять 2-3 г в сутки. Вместе с тем эффективность месалазина в поддержании клинической ремиссии после хирургического лечения болезни Крона остается спорной.

Кортикостероиды

Кортикостероиды наиболее эффективны в лечении активной болезни Крона. Но длительность приема этих препаратов ограничивают системные побочные проявления, а также малая эффективность в поддержании клинической ремиссии. Стероидная зависимость или рефрактерность к их приему развиваются почти у половины больных, получающих их. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие этих препаратов вытекает из следующих механизмов их действия: уменьшение образования арахидоновой кислоты и как следствие образования простагландинов, лейкоцитарной активности; понижение активности цитокинов (интерлейкина - 1,2,4,6,8, интерферона- γ). Из вновь разработанных кортикостероидов, обладающих быстрой мета-болизацией в печени и, соответственно, менее выраженными нежелательными последствиями, только бу-дезонид оказался эффективным в лечении активной болезни Крона (3-6 мг в сутки). Однако, как и традиционные кортикостероиды, будезонид не поддерживает ремиссию.

Антибиотики

В генезе воспаления слизистой оболочки печени при болезни Крона микробный фактор может играть определенную роль. Антибиотики уменьшают воспаление непосредственно благодаря своему антибактериальному эффекту, а также иммуномодуляторному действию.

Метронидазол оказался эффективен в лечении пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни Крона, а также такого осложнения заболевания, как парапроктит. Метронидазол может назначаться и для профилактики рецидива заболевания после резекции терминального отдела подвздошной кишки.

Эффективность ципрофлоксацина при лечении легких и среднетяжелых форм болезни Крона сходна с таковой месалазина. Высказываются мнения, что при комбинации ципрофлоксацина и метронидазола эффект от лечения улучшается.

Иммуномодуляторы

Использование этих препаратов становится вполне оправданным с учетом роли иммунных нарушений в патогенезе болезни Крона. Показания к применению иммуномодуляторов за последние годы расширились. Если ранее эти препараты назначали лишь больным, ре-фрактерным к стероидной терапии, то в настоящее время иммуномодуляторы применяют уже вначале, что позволяет нередко избежать использования кортикостероидов, а также продлить период ремиссии; кроме того, они доказали свою эффективность при лечении наружных и внутренних свищей - частого осложнения болезни Крона. Азатиоприн и 6-меркаптопурин снижают количество Т-лимфоцитов и нарушают синтез иммуноглобулинов. Механизм их действия объясняется тем, что их активный метаболит 6-тиогуанин является конкурентным антагонистом пуриновых оснований.

Для получения видимого клинического эффекта аза-тиоприн и 6-меркаптопурин следует принимать не менее 3 мес в соответствующих дозах (2-2,5 мг/кг в день азатиоприна и 1-1,5 мг/кг в день 6-меркаптопурина).

Во избежание развития тяжелых побочных реакций (нарушение костномозгового кровообращения, лекарственные гепатиты, аллергические состояния) все больные, получающие данные препараты, должны находиться под постоянным врачебным контролем.

Метотрексат

Метотрексат первоначально использовался как химиотерапевтический препарат в лечении онкологических заболеваний, а также ревматоидного артрита, псориаза и астмы. Механизм действия препарата связан с ингибированием им фермента дигидрофолатредуктазы, которая участвует в метаболизме фолиевой кислоты. Иммуномодуляторная активность препарата связана с ингибированием

интерлейкина-1 и супрессией Т-лимфоцитов. Парентеральное введение еженедельно 25 мг метотрексата (подкожное или внутримышечное) у лиц с активной болезнью Крона давало достоверно положительный клинический эффект. В меньших дозах (15 мг) препарат используется и для поддержания клинической ремиссии. В то же время пероральный прием препарата неэффективен. В процессе лечения необходим внимательный контроль показателей форменных элементов крови и печеночных маркеров.

Циклоспорин

Это циклический пептид, обычно используемый в ходе пересадки органов. Помимо возможного использования у больных неспецифическим язвенным колитом, циклоспорин хорошо зарекомендовал себя в лечении болезни Крона.

Биологические препараты

Инфликсимаб явился первым препаратом биологического происхождения, примененным для лечения болезни Крона. По своей природе инфликсимаб представляет собой моноклональный иммуноглобулин, который связывает циркулирующий и фиксированный на мембранах фактор некроза опухоли (TNF α). Ир1фликси-маб может также лизировать активированные Т-лимфоциты и макрофаги. Внутривенное однократное введение 10 или 20 мг на 1 кг массы тела вызывает у большинства больных клиническую и эндоскопическую ремиссию; позволяет уменьшить или вовсе отказаться от приема кортикостероидов. Побочные эффекты сводятся, главным образом, к возникновению головных болей или аллергических реакций.

Большой интерес вызывает также применение в лечении болезни Крона других препаратов биологического действия: интерлейкина-10,11, ингибиторов липооксигеназы, а также талидомида. Клинические аспекты использования данных препаратов активно разрабатываются.

В лечении болезни Крона к лекарственным средствам первого ряда относится та или иная комбинация аминосалицилатов, кортикостероидов, антибиотиков и иммуномодуляторов. Применение же новых препаратов

биологического происхождения может являться ценным добавлением к традиционной терапии.

Хирургическое лечение

В хирургическом вмешательстве нуждаются примерно 80% пациентов с болезнью Крона. Однако показания редко бывают неотложными, поэтому, в большинстве случаев, имеется достаточно времени, чтобы подготовить пациентов к операции, в том числе, с помощью диеты и других мер.

- **Абсолютные (немедленные) показания:**
Токсический мегаколон; перфорация; перитонит; илеус; тяжелые кровотечения
- **Абсолютные показания без необходимости срочного вмешательства:**
Абсцессы (при необходимости также наложение чрескожного дренажа); скрытая перфорация; свищи в мочевого пузыря; компрессия мочеточника с его закупоркой; хронический субилеус с рубцовым стенозом
- **Относительные показания:**
Энтерокутаные, энтеровагинальные, энтероэнтеральные свищи; опухолевые конгломераты; анальные свищи с возможной угрозой развития недостаточности сфинктера

Литература.

1. Ивашкин В.Т., Шетцлин АА. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.
2. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Пер. с нем. А.А. Шептулина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
3. Масевич Ц.Г., Ситкин С.И. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника // Aqua Vitae. -2001.- № 1.