

Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления (часть 1). Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова

Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

язвенный колит, болезнь Крона, этиология и патогенез, классификация, диагностика и лечение

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) относятся к числу наиболее сложных и загадочных заболеваний в гастроэнтерологии.

Дефиниция. ЯК — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки неизвестной этиологии с развитием в ней язвенно-некротических изменений, локализованное преимущественно в ее дистальных отделах, поражающее первоначально прямую кишку с последующим распространением в проксимальном направлении и в 10% случаев захватывающее всю толстую кишку (редко — с рефлюксным илеотифлитом); протекает с различными местными и системными осложнениями и внекишечными проявлениями.

БК — это хроническое гранулематозное воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс всех слоев стенки кишки, характеризующееся прерывистым (сегментарным) типом поражения различных отделов пищеварительного тракта с образованием свищей и абсцессов, стенозированием пораженных участков кишки и многообразными кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями [1, 7, 25].

ЯК и БК — это органические патологические процессы, которые (пока) не поддаются полному излечению [1, 7].

Терминологические проблемы. Первое описание ЯК было представлено S. Wilks в 1859 г. в *Medical Times and Gazette*, а в 1875 г. S. Wilks и W. Мохоп дали его морфологическую характеристику [39, 60]. БК была впервые описана группой авторов (B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer) в статье, опубликованной в 1932 г. под названием «Региональный илеит» (*Regional ileitis*) [33].

В разное время в качестве синонимов ЯК фигурировали термины «криптогенный, или идиопатический, язвенно-геморрагический колит», «слизисто-геморрагический язвенный ректоколит» и чаще всего — «неспецифический язвенный колит», который мы считаем устаревшим. Этот термин был предложен А. С. Казаченко в далеком 1913 г. для разграничения ЯК и других язвенных колитов известной (инфекционной) этиологии (туберкулезного, люэтического), которые в то время были широко распространены [9, 27]. Сейчас это разграничение потеряло актуальность и следует пользоваться общепринятым международным термином «язвенный колит» (*ulcerative colitis*) [27].

Синонимом болезни Крона в разное время были термины «терминальный илеит», «гранулематозный энте-

роколит», «региональный энтероколит» и др. В конце концов, остановились на эпонимическом термине «болезнь Крона» [39].

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, изданной ВОЗ в 1995 г. (МКБ-10), ЯК обозначен следующими шифрами: K51. (Язвенный колит), K51.0. Язвенный (хронический) энтероколит, K51.1. Язвенный (хронический) илеоколит, K51.2. Язвенный (хронический) проктит, K51.3. Язвенный (хронический) ректосигмоидит; БК — шифрами: K50. Болезнь Крона (регионарный энтерит), K50.0. Болезнь Крона тонкой кишки, K50.1. Болезнь Крона толстой кишки, K50.8. Другие разновидности болезни Крона и K50.9. Болезнь Крона неуточненная.

Распространенность. Заболеваемость ЯК в разных странах варьирует в пределах 27–117 случаев на 100 тыс. населения с «пиком» заболеваемости в возрасте от 20 до 40 лет, чаще у мужчин, чем у женщин (1,39:1); второй «пик» заболеваемости отмечен после 55 лет.

Первичная заболеваемость ЯК составляет 8–10 случаев на 100 тыс. населения в год [7].

За последние 30–40 лет отмечен рост заболеваемости БК с 20–30 до 40–50 на 100 тыс. населения (примерно в 2 раза), чаще среди молодых лиц (20–30 лет), с некоторым преобладанием у женщин (1,12:1). В то же время изолированное поражение толстой кишки (гранулематозный колит) чаще встречается у пожилых людей [7]. Описаны случаи БК в детском возрасте, особенно при наличии семейной предрасположенности к БК. Так, положительный семейный анамнез отмечен у 30% больных БК, развившейся у детей [23]. Чаще БК диагностируют в северных странах Европы, в Канаде и США, особенно среди лиц еврейской национальности [23]. Частота первичных случаев БК колеблется в границах от 2 до 4 случаев на 100 тыс. населения в год [7].

Этиология и патогенез. Этиология ЯК и БК до сих пор не установлена, но очевидно, что это мультифакториальные заболевания. Первоначально, учитывая, что кишечник человека в норме и при патологии колонизирует огромное количество различных микроорганизмов, этиологические факторы БК и ЯК искали среди бактерий — возбудителей кишечных инфекций (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter jejuni* и др.), энтеровирусов (ротавирус, астровирус), условно-патогенных грибов (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*) и хламидий

(*Chlamydia trachomatis*), однако доказать их роль в развитии БК и ЯК не удалось.

Наибольшее внимание в качестве предполагаемых этиологических факторов БК и ЯК привлекли *Mycobacterium paratuberculosis* и вирус кори [35, 53, 54].

Микобактерия вызывает развитие гранулематозного заболевания у жвачных животных (болезнь Джонса — morbus Johnes), которая гистологически имеет сходство с БК. Указанные микобактерии, однако, не удалось обнаружить ни при БК, ни при ЯК. Кроме того, специфические Т-клеточные иммунные реакции, направленные против различных штаммов микобактерий, оказались одинаковыми при БК и в контрольной группе, а туберкулоустойчивая терапия была неэффективной [1, 53, 54].

Что касается возможной этиологической роли вируса кори при БК и ЯК, то это предположение возникло в связи с тем, что он обладает способностью повреждать эндотелий капилляров, вызывая развитие васкулита, ишемии и воспалительного процесса. Кроме того, у больных БК и ЯК были обнаружены частицы, напоминающие вирус кори. Внимание исследователей привлек также повышенный риск развития БК и ЯК после эпидемической вспышки кори, однако после внедрения вакцинации против кори количество больных корью резко сократилось, а число больных БК и ЯК, напротив, продолжало расти [1, 35].

В патогенезе БК и ЯК определенная роль принадлежит генетическим факторам. Указывают на роль «семейных накоплений», когда БК и (реже) ЯК развиваются в нескольких поколениях у кровных родственников первой степени родства [6]. Так, J.-F. Colombel [32] описал 72 семьи, в которых было диагностировано 2–3 случая БК и более. При ЯК семейные случаи заболевания встречаются значительно реже.

Указывают, что относительный риск развития БК у кровных родственников составляет 10%, а при положительном семейном анамнезе — 30% [6].

При наличии ЯК у обоих родителей к 20 годам заболевание развивается у 52% детей. В 44% наблюдений отмечена конкордантность монозиготных близнецов по БК, в 6,3% — по ЯК [29, 30].

При БК чаще встречается ассоциация с гаплотипом HLA-DR1, а при ЯК — с HLA-DR2 и локусами хромосом 2 и 6 (иммуногенетический фактор риска). Кроме того, при БК в 50% случаев наблюдается мутация гена *NOD2* в хромосоме 16 (независимый фактор риска). В целом выявлено 7 локусов в хромосомах, ответственных за предрасположенность к БК и ЯК [30]. В последнее время были изучены гены, ассоциированные с БК, в частности ген *HETD2/CARD15*, расположенный на хромосоме 16 (локус 1) и ген *OKTN* — на хромосоме 5 (локус 5). Исследование мутаций этих генов показало, что дефектное расположение мурамилдипептида (общего компонента бактериальной стенки) приводит к активации ядерного фактора NF-κB и ассоциируется со структурными поражениями тонкой кишки [6, 59].

Большое значение в патогенезе ЯК и БК имеют иммунные механизмы, которые несут ответственность за состояние эпителиального покрова (барьера) кишечной стенки. Кишечный эпителий является компонентом мукозной кишечной системы, ассоциированной с его слизистой оболочкой (MALT). Ее основная функция — сохранение иммунной реактивности (толерантности) по отношению к различным антигенам и митогенам, а также выработка цитокинов с супрессивной активностью [7]. При на-

следственно детерминированном (первичном) повышении проницаемости кишечного эпителиального барьера, протекающем с повреждением цитоскелета эпителиоцитов, из кишечника в кровь проникают энтеротоксины и недорасщепленные белковые субстанции, сохранившие антигенные свойства, которые сенсибилизируют макроорганизм, стимулируя продукцию антител.

У больных ЯК и БК выявлены аутоантитела к эпителиоцитам кишечника. Присутствие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) при отсутствии анти-*Saccharomyces cerevisiae*-антител (ASCA) характерно для ЯК, а отсутствие pANCA при наличии ASCA — для БК [6]. pANCA — это специфические тканевые аутоантитела к антигенам гранулоцитов, которые могут выступать в качестве триггеров цитотоксической активности с перинуклеарным типом распределения [1, 4, 7, 15, 24, 31, 45, 48]. У pANCA-положительных больных ЯК часто определяется аллель молекулы адгезии (ICAM-1) и наличие иммунного васкулита. Одновременно изменяются функции нейтрофилов, проявляющих свою провоспалительную активность [7, 14].

Цитокины — это белковые продукты, образующиеся почти всеми клетками организма человека. Они выполняют важные регуляторные функции. Выделяясь в экстрацеллюлярное пространство, цитокины связываются с клеточными рецепторами и «запускают» каскад реакций. Вызывая стимуляцию или угнетение различных процессов (пролиферации, миграции, секреции, экспрессии поверхностных антигенов и рецепторов), цитокины регулируют дифференцировку и созревание различных иммуннокомпетентных клеток, контролируют продукцию антител и цитотоксическую активность, обуславливая особенности иммунного ответа.

Интерлейкины (ИЛ) выполняют функцию белковых медиаторов, являясь подсемейством цитокинов. Различают 6 групп цитокинов, в т. ч. интерфероны (ИФН) — иммуномодулирующие агенты, хемокины — регуляторы воспалительных реакций, фактор некроза опухолей α (ФНОα) — индукторы воспаления, регуляторы процессов апоптоза и др.

Существуют провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и ИФНγ и др.; противовоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 и др. [22, 28, 36].

При ЯК и БК преобладают провоспалительные цитокины. Они увеличивают выработку оксида азота (NO), который образуется энтероцитами и иммунными клетками. Изменение уровня NO приводит к повреждению цитоскелета энтероцитов и повышению проницаемости кишечной стенки. Определенное значение в патогенезе ЯК и БК принадлежит патоген-ассоциированным молекулярным моделям (pathogen-associated molecular patterns) и т. н. добавочным молекулам (accessory molecule) [27].

При ЯК концентрация ИЛ-1 (β-промоторный регион ИЛ-1) повышена в 15–25 раз, а при БК — в 6 раз. Одновременно увеличивается содержание ИЛ-8, осуществляющего хемотаксис, что приводит к миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. У этих больных существенно повышается и концентрация ФНОα — одного из самых активных стимуляторов воспалительного процесса в кишечнике.

В то же время уровень ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина) при ЯК и БК снижается на 37–41% [22]. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 вызывают гуморально опосредованный иммунный ответ, стимулируя образование иммуноглобулинов G, A и E и активацию эозинофилов [7].

Помимо цитокинов, существуют и другие медиаторы: лейкотриены (ЛТ), простагландины, фактор активации тромбоцитов, фактор комплемента С4. Так, ЛТВ, является медиатором воспаления, стимулируя образование ФНО α и ИФН γ с хемотаксической активностью [22, 36].

Определенный вклад в патогенез ЯК и БК вносит накопление свободных радикалов кислорода, оказывающих прямое токсическое действие, и увеличение содержания некоторых нейропептидов (вазоактивного интестинального пептида, субстанции Р, соматостатина), которые стимулируют синтез простагландина Е $_2$ и тромбоксана В $_2$, усиливающих процессы пролиферации и высвобождающих ЛТВ и гистамин [7, 4, 16, 20, 24]. Показателем накопления продуктов свободнорадикального окисления липидов может служить уровень фермента NO-синтазы [7].

Нельзя полностью исключить и патогенетической роли при ЯК и БК условно-патогенной микрофлоры, которая перманентно (непрерывно) стимулирует иммунную систему кишечника [2, 17, 19, 31, 51]. Полагают, что формирование бактериальных патосимбиозов способствует развитию иммунного воспаления [31, 36, 51].

Клиническая картина. Течение ЯК и БК отличается длительностью и торпидностью с периодическими тяжелыми обострениями (атаками). Хроническое рецидивирующее течение ЯК и БК отмечено в 70–80% случаев [15]. Больных беспокоит частая, не строго локализованная абдоминальная боль, особенно при БК (у 85–90%); при ЯК боль обычно появляется во время акта дефекации и сопровождается тенезмами. При этом чаще всего боль при ЯК левосторонняя, а при БК — правосторонняя и локализуется внизу живота. Второй по частоте жалобой (у 65–90% больных) является диарея (до 10 раз в сутки и более) с примесью крови, слизи и (реже) гноя в кале (при ЯК) вплоть до профузных кровотечений с развитием постгеморрагической железодефицитной анемии.

При поражении тонкой кишки при БК постепенно развиваются трофологическая недостаточность, пищевая intolerантность, снижение активности мембранных и цитозольных ферментов, в результате чего появляются клинические синдромы мальдигестии и мальабсорбции, дисахаридазная, а затем и пептидазная недостаточность, прогрессирующее похудение.

При этом чаще всего наблюдаются общие симптомы интоксикации (лихорадка, общая слабость, недомогание, резкое снижение работоспособности), а также диспепсические явления (тошнота, рвота).

При осмотре у больных БК толстой кишки (гранулематозный колит) можно обнаружить перианальные поражения (парапроктит), трещины, перианальные абсцессы, свищи); при ЯК они встречаются редко. У части (10%) больных наблюдаются утолщения концевых фаланг пальцев рук в виде барабанных палочек. При пальпации толстой кишки определяется неинтенсивная болезненность слева (при ЯК) или справа (при БК) при прощупывании терминального отрезка тонкой кишки и слепой кишки.

Тяжесть клинической симптоматики определяется распространенностью (протяженностью) поражения кишечника, его выраженностью, наличием осложнений, характером и количеством внекишечных поражений [1, 4, 7, 9, 10, 21, 24].

Некоторые авторы различают типы поражения кишечника при БК: тип 1а — поражен один сегмент тонкой кишки; тип 1б — поражена илеоцекальная область; тип 1в — поражен сегмент толстой кишки; тип 2а — в патологиче-

ский процесс вовлечены сегменты и тонкой, и толстой кишки; тип 2б, когда имеются сочетанные поражения кишки и желудка, пищевода и/или полости рта [18].

ЯК классифицируют по локализации: дистальный колит (проктит или проктосигмоидит) — 40–50%, левосторонний колит с поражением ободочной кишки до правого изгиба — 30–40%, тотальный колит — 10–20%; по характеру течения: «молниеносная» (фульминантная) форма, острая форма (первая атака), хроническая рецидивирующая форма, непрерывная форма (более 6 месяцев); по тяжести клинического течения (критерии S. Truelove и L. Witts [57]): учитывают частоту стула (менее 6 раз, более 6 раз, 10 раз в сутки), наличие и выраженность кровотечения (слабое, профузное, непрерывное), наличие лихорадки (нет, более 37,5°C, более 38,8°C), лабораторные показатели: содержание гемоглобина (более 100; менее 100; менее 80 г/л), СОЭ (менее 20, 20–30, более 50 мм/ч), уровень альбумина (норма, более 30, менее 30 г/л), тахикардию (нет, менее 90, более 90 в минуту) [1, 24].

Классификация БК, предложенная H. Vockus [39], предусматривает 7 форм заболевания: терминальный илеит (25–30%); распространенный илеит; еюноилеит; энтероколит (40–50%); гранулематозный колит (15–25%); анальные поражения (30–40%); распространенное поражение пищеварительного тракта с вовлечением желудка и пищевода (3–5%) [5, 44].

Для определения активности БК используют индекс активности W. Best [37] в баллах. При этом учитывают:

1) число дефекаций (в течение 7 дней): $X \times 2$ (коэффициент) баллов;

2) интенсивность абдоминального болевого синдрома (за 7 дней): нет боли (0 баллов), легкая боль (1 балл), умеренная боль (2 балла), выраженная боль (3 балла) $\times 5$ (коэффициент) баллов;

3) общее самочувствие (за последние 7 дней): хорошее (0 баллов), удовлетворительное (1 балл), плохое (2 балла), очень плохое (3 балла) $\times 5$ (коэффициент) баллов;

4) дефицит массы тела (определяется по формуле: фактическая масса тела/должная масса тела) $\times 100$ (коэффициент) баллов;

5) напряжение брюшной стенки при пальпации: нет (0 баллов), сомнительно (2 балла); выражено (5 баллов) $\times 10$ (коэффициент) баллов;

6) необходимость в лечении диареи: нет (0 баллов), есть (1 балл) $\times 30$ (коэффициент) баллов;

7) гематокрит: разница между имеющимся показателем и нормой (у мужчин — 47, у женщин — 42) $\times 6$ (коэффициент) баллов;

8) наличие других симптомов БК: отсутствуют (0 баллов), есть (1 балл) $\times 1$ (коэффициент) баллов (имеются в виду артралгии, артрит, иридоциклит, увеит, узловатая эритема, пиодермия, афтозный стоматит, анальный свищ, параректальный абсцесс, свищи и абсцессы иной локализации, лихорадка (более 37,5°C в течение последних 7 дней)).

Суммарный индекс Беста — это сумма баллов всех 8 пунктов. Оценка: 150 баллов и менее — активности нет; более 150 баллов — активное течение БК. О легкой форме БК говорят при наличии 150–300 баллов, о средней тяжести — 300–450 баллов, о тяжелой — более 450 баллов [25].

Осложнения. Различают местные и системные осложнения ЯК и БК. Среди местных осложнений ЯК следует назвать массивные (профузные) кишечные кровотечения; перфорацию толстой кишки; токсический мегаколон

(острое токсическое расширение толстой кишки); малигнизацию [1, 4, 7, 9, 24].

Массивные кишечные кровотечения встречаются при ЯК сравнительно редко. В значительной части случаев своевременная и адекватная фармакотерапия позволяет избежать хирургического вмешательства.

Перфорация толстой кишки чаще всего происходит при молниеносной форме ЯК в период очередного обострения (атаки) патологического процесса, часто на фоне токсического мегаколона, и обуславливается язвенно-некротическим процессом в стенке кишки, протекающим с ее расширением и истончением. Определенная роль в развитии перфорации принадлежит патогенной кишечной микрофлоре, особенно энтеропатогенной кишечной палочке (*Escherichia coli*). Перфорация толстой кишки является одной из главных причин летального исхода при ЯК. Вместе с тем при хроническом рецидивирующем течении ЯК перфорация толстой кишки — редкое явление, чаще развивается абсцесс в кишечной стенке.

Токсический мегаколон является последствием язвенно-некротического процесса в толстой кишке и энтеротоксемии. При этом наблюдается сегментарное или распространенное расширение (дилатация) толстой кишки, развивающееся обычно в период очередного обострения (атаки), которое требует неотложной интенсивной детоксикационной терапии, а при ее неэффективности — хирургического лечения.

Что касается возможной малигнизации при ЯК, то риск развития рака толстой кишки реально увеличивается при длительности заболевания более 10 лет, особенно у тех больных, у которых ЯК развился еще в молодом возрасте (10–18 лет).

При БК местные осложнения развиваются чаще всего в тех случаях, когда течение болезни сопровождается внекишечными (системными) проявлениями. Прежде всего, необходимо назвать появление воспалительных инфильтратов и абсцессов в брюшной полости, локализующихся чаще всего в правой подвздошной области. Абсцессы обычно сочетаются с внутрикишечными и наружными свищами (перианальными, межмышечными, ректовагинальными) и межкишечными спайками, а также стриктурами пораженных участков кишки, которые локализованы, как правило, дистальнее инфильтрата. В тех случаях, когда абсцесс распространяется на брюшную стенку, появляется симптом флюктуации. Развитие абсцесса сопровождается высокой лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ.

Еще одним местным осложнением БК является частичная кишечная непроходимость, которая чаще всего развивается при поражении тонкой кишки и ее стенозировании за счет воспалительного процесса (отек, спазм) с последующими рубцовыми изменениями, нарушающими пассаж кишечного содержимого.

Массивные кишечные кровотечения встречаются при БК крайне редко (в 1–2% случаев), чаще всего при гранулематозном колите.

Очень редкими осложнениями БК являются перфорация кишки в свободную брюшную полость и токсический мегаколон, развитие которого может провоцироваться приемом антидиарейных средств, ирриго- и колоноскопией.

Лихорадка при БК наблюдается примерно у $1/3$ больных и обусловлена развитием гнойных процессов (абсцесс, свищ, воспалительный инфильтрат) [1, 4, 7, 9, 24, 39].

У больных ЯК и (очень редко) при БК толстой кишки риск развития колоректального рака (КРР) во многом зави-

сит от протяженности поражения толстой кишки, длительности заболевания, а также от сочетанного течения ЯК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), что встречается при ЯК в 2–5% случаев. Определенное значение имеет наличие в анамнезе КРР у кровных родственников первой степени родства и дефицит фолиевой кислоты (фолатов). При левостороннем ЯК риск развития КРР увеличивается в 4 раза, при дистальном ЯК — в 1,5 раза; при сочетании ЯК и ПСХ и длительности заболевания более 10 лет КРР развивается у 9% больных, более 20 лет — у 30%, более 25 лет — у 50% [1, 4, 38].

В целом относительный кумулятивный риск (relative risk — RR) развития КРР при ЯК достигает 3,1–5,7 [4]. Риск малигнизации ЯК при длительности заболевания 20 лет составляет 7,2%, 30 лет — 16,5%, 35 лет — 25%, особенно в возрасте старше 35–45 лет. При тотальном ЯК риск развития КРР возрастает в 19 раз [42].

Дефицит фолатов при ЯК возникает при илеоколите и длительном лечении сульфасалазином, который тормозит всасывание фолиевой кислоты.

Морфологическим фактором риска развития КРР при ЯК служат дисплазия слизистой оболочки толстой кишки и образование в ней воспалительных псевдополипов. При низкой степени дисплазии она ассоциирована с инвазивной карциномой (carcinoma invasiva) толстой кишки в 19% случаев; при высокой степени дисплазии — в 43% [3].

Среди молекулярных механизмов развития КРР при ЯК следует назвать наличие протоонкогенов, мутаций генов-супрессоров опухолевого роста и генов-регуляторов апоптоза: *k-ras* (протоонкоген), APC (ген-супрессор опухолевого роста) и *p53* (ген-регулятор апоптоза). Иммуногистохимические индексы пролиферации Ki-67 и PCNA в клетках отражают степень их дисплазии.

Из лабораторных методов диагностики КРР у больных ЯК следует назвать определение фекального кальпротектина (кальцийсвязывающего протеина, обнаруженного в нейтрофилах, активированных макрофагах и моноцитах); чувствительность метода — 60%, специфичность — 30% [43].

О системных осложнениях ЯК и БК говорят в тех случаях, когда возникают многообразные внекишечные проявления болезни [8, 11, 13, 55].

Наиболее типичными кожными изменениями при ЯК и БК являются узловая эритема (erythema nodosum) и (при обострении процесса) развитие панникулита (panniculitis) — фиброзного воспаления подкожной клетчатки.

В части случаев на коже нижних конечностей и на других участках тела появляется гангренозная пиодермия (pyoderma gangrenosa), которая трансформируется в гнойную некротическую язву с красным ободком.

Описан также синдром Свита (Sweet syndrome) — нейтрофильный дерматоз с образованием болезненных эритематозных узлов.

Узелковый панартериит (panarteritis nodosa) поражает кожу нижних конечностей в виде многочисленных подкожных узелков диаметром до 2 см и протекает с облитерацией подкожных сосудов и склонностью к изъязвлению.

Буллезный эпидермолиз (epidermolysis bullosa) характеризуется образованием пузырей в области локтей, колен, кистей рук с субэпителиальным отложением иммуноглобулина G.

Кожный некротизирующий васкулит (vasculitis necrotica) протекает с появлением пурпуры, узелков, бляшек и язв на коже конечностей (особенно на пальцах), склонных к некрозу.

Везикулопустулезная экзантема (exanthema vesiculo-pustularis) отличается наличием пустулезных поражений и воспалительных инфильтратов на кожных покровах и вокруг сосудов (в периваскулярной области).

Кроме того, у больных ЯК и БК на коже лица и в полости рта (на слизистой оболочке щек и на деснах) выявляют эритематозные бляшки, афты и язвочки; гиперпластические изменения слизистой оболочки в виде буллезной мостовой, а гистологически — наличие гранулем.

При ЯК чаще определяются узловатая эритема, везикулопустулезная экзантема, а при БК — гранулематозная пиодермия, узелковый панартериит, буллезный эпидермолиз, изменения в полости рта. Остальные кожные изменения встречаются с одинаковой частотой при обоих заболеваниях [1, 12, 26, 47, 50].

При ЯК и БК наблюдаются различные поражения суставов: периферические моно- и полиартриты (до 25% случаев), сакроилеит (до 50%), анкилозирующий спондилоартрит и др. Чаще поражаются коленные и голеностопные суставы. Поражения обычно имеют асимметричный характер; как правило, в пораженных суставах накапливается выпот, они деформируются, кожа над ними гиперемирована.

Поражение глаз при ЯК и БК встречается в 2–10% случаев, чаще при БК: иридоциклит, эписклерит, протека-

ющие с гиперемией склер и конъюнктивы, ощущением жжения и раздражения.

В части случаев в патологический процесс вовлекается гепатобилиарная система в виде холецистолитиаза, стеатогепатита (до 50% случаев), иногда первичного склерозирующего холангита (у 2–7,5%), чаще при ЯК, или аутоиммунного гепатита (у 1–5%).

Одним из наиболее распространенных поражений являются васкулиты, локализующиеся в различных органах, в т. ч. в легких, которые протекают с вазоконстрикцией и ассоциируются с тромбозами и тромбоземболиями.

Поражения костной ткани включают остеопороз (у 7%) и остеонекроз, поражающий чаще всего тазобедренный и коленный суставы.

Иногда развиваются панкреатит, протекающий с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, поражения почек; наблюдаются неврологические нарушения [34, 40, 49, 56, 58].

Сведения о внекишечных проявлениях ЯК и БК имеют важное значение, подтверждая, что это общие, системные заболевания. Вместе с тем до сих пор до конца не выяснены механизмы, вовлекающие другие органы в патологический процесс при ЯК и БК [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер / Пер. с нем А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.
2. Бахало В. А. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника / В. А. Бахало, В. М. Бондаренко, Е. В. Сысолятина // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 20–24.
3. Белоусова Е. А. Воспалительные заболевания толстой кишки, как предраковые состояния / Е. А. Белоусова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 56–62.
4. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — Тверь: Триада, 2002. — 128 с.
5. Болезнь Крона желудка / Г. А. Григорьева, С. А. Дадвани, О. А. Склянская [и др.] // Клиническая медицина. — 1998. — № 76. — С. 47–51.
6. Бочков Н. П. Генетические основы болезней кишечника / Н. П. Бочков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 6. — С. 7–13.
7. Воспалительные заболевания кишечника / О. Ю. Рахимова, М. Ю. Юрков, И. П. Митрофанова, З. К. Пайзуллаева // Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — С. 379–408.
8. Гидаятов А. А. Поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных неспецифическим язвенным колитом / А. А. Гидаятов, С. А. Алиева // Клиническая медицина. — 2003. — № 5. — С. 72–74.
9. Гребенев А. Л. Болезни кишечника / А. Л. Гребенев, А. П. Мягкова. — М.: Медицина, 1994. — 397 с.
10. Григорьева Г. А. О трудностях диагностики болезни Крона в клинических примерах / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 60–64.
11. Златкина А. Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / А. Р. Златкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 6. — С. 58–63.
12. Иванов О. Л. Изменения кожи при патологии внутренних органов (дерматромы) / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов // Терапевтический архив. — 2003. — № 1. — С. 77–80.
13. Комптон К. К. Маски воспалительной болезни кишечника / К. К. Комптон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 3. — С. 91–100.
14. Ливзан М. А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М. А. Ливзан, М. А. Макейкина // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2010. — № 2. — С. 60–65.
15. Ногаллер А. М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки / А. М. Ногаллер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 72–74.
16. Осадчук А. М. Морфофункциональное обновление эпителиальных клеток толстой кишки и апудоцитов в патогенезе и прогнозировании течения неспецифического язвенного колита / А. М. Осадчук, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. — 2006. — № 12. — С. 35–39.
17. Парфенов А. И. Морфофункциональные изменения и микробиоценоз тонкой кишки у больных язвенным колитом / А. И. Парфенов, И. О. Богомолов, В. М. Лифт // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 1. — С. 55–61.
18. Парфенов А. И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Парфенов // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
19. Петровская В. Г. Микрофлора кишечника в норме и патологии / В. Г. Петровская, О. П. Марко // М.: Медицина, 1976. — 230 с.
20. Рахимова О. Ю. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки / О. Ю. Рахимова, З. К. Пайзуллаева, В. Б. Александров // Клиническая медицина. — 2010. — № 4. — С. 56–60.
21. Ривкин В. Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона / В. Л. Ривкин, А. Л. Капуллер // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 5–7.
22. Роль цитокинов в патогенезе неспецифического язвенного колита / И. В. Маев, С. С. Григорян, М. Г. Гаджиева, Н. И. Овчинникова // Клиническая медицина. — 2002. — № 1. — С. 15–18.
23. Румянцев В. Г. Болезнь Крона в детском возрасте / В. Г. Румянцев, Н. Е. Щеголева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С. 97–102.
24. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. — М.: Миклош, 2004. — 88 с.
25. Циммерман Я. С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов / Я. С. Циммерман. — 3-е изд. — Пермь, 2012.

26. Циммерман Я. С. Кожные симптомы и синдромы при болезнях органов пищеварения / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 13–18.
27. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 6. — С. 6–10.
28. Черешнев В. А. Избранные труды. Иммунология / В. А. Черешнев, К. В. Шмагель. — М. : Издательский дом «Магистр-пресс», 2011. — 421 с.
29. Шептулин А. А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / А. А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 8–12.
30. Шифрин О. С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения / О. С. Шифрин // Consilium Medicum. — 2001. — № 3. — С. 261–265.
31. Acheson D. W. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses / D. W. Acheson, S. Lucciolli // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, No 2. — P. 387–404.
32. Colonibel J.-F. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families / J.-F. Colonibel // Gastroenterology. — 1966. — Vol. 3. — P. 604–607.
33. Crohn B. B. Regional ileitis. Pathologic and clinical entity / B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer // JAMA. — 1932. — Vol. 99. — P. 1323–1329.
34. Crohn's disease of the lung / J. W. L. Puntis, M. J. Tarlow, E. Raafat [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1992. — Vol. 35. — P. 1270–1272.
35. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection / A. J. Wakefield, A. Ekblom, A. P. Dhillon [et al.] // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 911–916.
36. Cytokine-induced intestinal epithelial hyperpermeability: role of nitric oxide / A. M. Chavez, M. J. Menconi, R. E. Hodin [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 246–251.
37. Development of a Crohn disease activity index : National Comparative Crohn disease study / W. R. Best, J. M. Beckett, J. W. Singleton [et al.] // Gastroenterology. — 1976. — Vol. 70. — P. 439–444.
38. Eaden J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a case-control study / J. Eaden, K. Abrams, J. Mayberry // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 145–153.
39. Gastroenterology. Chronic inflammatory diseases of the intestines / Ed. H. L. Bokus. — 3rd ed. — Vol. 2. — Philadelphia [etc.], 1976. — P. 521–750.
40. Gravalles E. M. Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease / E. M. Gravalles, E. G. Kantrowitz // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 703–709.
41. Gyde S. Cancer in inflammatory bowel disease / S. Gyde // Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 75–77.
42. Gyde S. Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: dubious benefits and high costs / S. Gyde // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 1089–1095.
43. Hoff G. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening : comparison with an immunochemical test for occult blood / G. Hoff // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1329–1333.
44. Howden E. M. Crohn's disease of the esophagus / E. M. Howden, L. R. Mills, J. W. Rubin // Am. J. Surg. — 1994. — Vol. 60, No 9. — P. 656–660.
45. Inflammatory bowel disease / Eds. S. R. Targan, E. Shanahan, L. C. Karp. — Oxford : Willy-Blackwell, 2010.
46. Jain S. K. Inflammatory bowel disease and colon cancer : a review / S. K. Jain, M. A. Peppersorn // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 15. — P. 243–252.
47. Kühn D. Pyoderma gangrenosum and Colitis ulcerosa / D. Kühn // Therapiewoche. — 1971. — Vol. 21, No 50. — P. 3956–3960.
48. Lashner B. A. Clinical research advances in ulcerative colitis : Medscape conference coverage, based on selected sessions at the American College of Gastroenterology / B. A. Lashner // 66th Annual scientific meeting. October 2001, USA. — Las Vegas, 2002.
49. Liver disease in ulcerative colitis : an epidemiological and follow-up study in the county of Stockholm / U. Broome, H. Glaumann, G. Hellers [et al.] // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 84–89.
50. McCallum D. Dermatological manifestation of Crohn's disease / D. McCallum, P. Kinmont // Br. J. Dermatol. — 1968. — Vol. 80, No 1. — P. 1–8.
51. Microbial-gut interactions in health and disease / K. M. Pickard, A. N. Brenner, I. N. Gordon [et al.] // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, No 2. — P. 271–285.
52. Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasms / S. E. Kern, M. Redston, A. B. Seymour [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 420–428.
53. Mycobacterium paratuberculosis DNA not detected in Crohn's disease tissue by fluorescent polymerase chain reaction / D. S. Rowbotham, N. P. Mapstone, L. K. Trejdosiewicz [et al.] // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 660–667.
54. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction / C. Lisby, J. Andersen, K. Engbæk [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 923–926.
55. Rankin G. B. Extraintestinal and systematic manifestation of inflammatory bowel disease / G. B. Rankin // Med. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 74. — P. 39–50.
56. Salmon J. E. Ocular inflammation in Crohn's disease / J. E. Salmon, J. P. Wright, A. D. N. Murray // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 480–484.
57. Truelove S. C. Cortisone in ulcerative colitis. File report on therapeutic trial / S. C. Truelove, L. J. Witts // Br. Med. J. — 1955. — Vol. 2. — P. 1041–1048.
58. Vascular complications of inflammatory bowel disease / R. W. Talbot, J. Heppell, R. R. Dozois [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 1986. — Vol. 61. — P. 140–145.
59. Vermeire S. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 21. — P. 2609–2615.
60. Wilks S. Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy / S. Wilks, W. Moxon. — 2nd ed. — London : A. Churchill Ltd, 1875.

УДК 616.348–002.44:616.344–002–031.84

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ЧАСТЬ 1). ДЕФИНИЦИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман,
Ю. И. Третьякова

Пермский государственный медицинский
университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

УДК 616.348–002.44:616.344–002–031.84

ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ І ХВОРОБА КРОНА: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ (ЧАСТИНА 1). ДЕФІНІЦІЯ, ТЕРМІНОЛОГІЯ, ПОШИРЕНІСТЬ, ЕПІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, УСКЛАДНЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ

Я. С. Циммерман, І. Я. Циммерман,
Ю. І. Третьякова

Пермський державний медичний
університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE: MODERN NOTIONS (PART 1). DEFINITION, TERMINOLOGY, PREVALENCE, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, COMPLICATIONS, CLASSIFICATION

Y. S. Tsimmerman, I. Y. Tsimmerman,
Y. I. Tref'yakova

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner,
Perm, Russia

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, этиология и патогенез, классификация, диагностика и лечение

В обзорной статье представлены дефиниция язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК), обсуждаются терминологические проблемы, распространенность ЯК и БК в популяции, современные концепции этиологии и патогенеза, клинические проявления, осложнения и внекишечные (системные) поражения при ЯК и БК, а также классификация и современные методы диагностики. Подробно представлены современные международные рекомендации по диагностике и дифференцированному лечению ЯК и БК, их осложнений и внекишечных поражений.

Ключові слова: виразковий коліт, хвороба Крона, етіологія і патогенез, класифікація, діагностика і лікування

В оглядовій статті представлені дефініції виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК), обговорюються термінологічні проблеми, поширеність ВК і ХК в популяції, сучасні концепції етіології та патогенезу, клінічні прояви, ускладнення і позакишкові (системні) ураження при ВК і ХК, а також класифікація та сучасні методи діагностики. Детально представлені сучасні міжнародні рекомендації з діагностики та диференційованого лікування ВК і ХК, їх ускладнень та позакишкових уражень.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, etiology and pathogenesis, classification, diagnostics and treatment

Definitions of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are given, related terminological problems are discussed, the prevalence of UC and CD in the population is considered along with their etiology, pathogenesis, clinical symptoms, complications and extraintestinal (systemic) lesions. Classification and diagnostics of UC and CD are discussed with special reference to current international recommendations on their diagnostics and differential treatment.