В.Л. РИВКИН, д.м.н., профессор, **Л.Л. КАПУЛЛЕР**, д.м.н. профессор, ЦЭЛТ, Москва, ГНЦКП, Москва

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Этиология неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона толстой кишки (БК) неизвестна, патогенез их продолжает изучаться. По течению, методам лечения и исходам эти заболевания во многом схожи, а морфологические их различия в основном количественные. Возможно, это варианты, разные формы одного неспецифического язвенного поражения толстой кишки.

Ключевые слова – язвенный колит, болезнь Крона

Первые фундаментальные исследования НЯК и БК были выполнены в проктологическом госпитале Св. Марка в Лондоне (H. Lockhart-Mummery, B. Morson, 1960), и уже тогда авторы подчеркивали сходство обоих процессов. В исследованиях последних лет, посвященных изучению воспалительных болезней кишечника (XIA Bing et al., 1998: V. Katif, 2007; S.R. Targan et al. 2010; В.Л. Ривкин, Л.Л. Капуллер, Е.А. Белоусова, 2011) и, в частности, язвенного колита и болезни Крона (М.Х. Левитан, Л.Л. Капуллер, 1982; G. Adler, 1996), также постоянно отмечается сходство этих двух болезней.

Клиническая картина ЯК и БК складывается из нелокализованных болей в животе, поносов с кровью и слизью, анемии, общего истощения. В тяжелых случаях возникает фебрильная лихорадка, тахикардия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом формулы до незрелых форм, токсическая зернистость нейтрофилов, повышение уровня С-реактивного белка, т. е. главные симптомы отличаются только частотой и тяжестью проявления. Примесь крови в стуле, от прожилок до профузных кровотечений, имеет место почти у всех больных ЯК, тогда как при БК этот признак реже, но также определяется. Диарея характерна для 60–65% больных, особенно при распространенных формах ЯК, тогда как при ограниченных формах воспаления (язвенном проктосигмоидите, например) может быть нормальный оформленный стул или даже запор. Тенезмы, свидетельствующие о высокой активности воспаления в прямой кишке, характерны больше для ЯК, но нередки и при БК. Наконец, боли в животе типичны для БК, но и при ЯК они эпизодически возникают, обычно при дефекации.

Этиология ЯК и БК неизвестна. Учитывая частые кишечные кровотечения, в свое время встал вопрос о возможных первичных расстройствах гемокоагуляции. M.B. Grisham et al. приводят гипотезу, высказанную более 30 лет назад, о ведущей роли кишечной гиперемии в этиологии острых ЯК и БК и о нормализации или снижении васкуляризации при переходе этих процессов в хроническую стадию. Изучались и генетические аспекты НЯК и БК: в 1966 г. Colombel с соавт. сообщили о 72 семьях, в которых было 2 (55 семей), 3 и больше случаев болезни Крона у кровных родственников. Время от времени появляются сообщения об обнаружении генов болезни Крона, которые пока не идентифицированы, но расположены в участке ДНК, где предположительно находятся гены, отвечающие за такие иммунные заболевания, как системная красная волчанка и бронхиальная астма, что может свидетельствовать о важности именно иммунных механизмов в развитии того или иного варианта воспаления толстой кишки. Намного реже семейное поражение при язвенном колите.

Клиническая картина ЯК и БК складывается из нелокализованных болей в животе, поносов с кровью и слизью, анемии, общего истощения

Бактериальные, аутоиммунные или другие антигены, повреждающие эти механизмы, также не идентифицированы, но неспецифическое воспаление стенки толстой кишки не исключается (S. Schreiber, другие авторы), что подтверждается признаками, характерными для таких процессов. Это лимфоплазматическая инфильтрация в очагах воспаления, наличие антинейтрофильных противотканевых аутоантител (ANCA), системность поражения и главное – эффективность глюкокортикоидов и иммуносупрессоров в лечении ЯК и БК (H. Dalton, D. Jewel).

Как сказано выше, первые сравнительные макро- и микроскопические признаки язвенного колита и болезни Крона были представлены Morson из Лондонского проктологического госпиталя Св. Марка (*табл. 1* и *2*).

При микроскопии участков удаленной толстой кишки также можно было видеть много сходных черт (*табл. 2*).

Как видим, различия в основном количественные, и A.B. Price предложил в 1978 г. термин «недифференцированный» (indeterminate) колит, который можно было после колэктомии отнести примерно к 10% больных. Этот термин мало что дает клиницисту, но современным эндоскопистам, рентгенологам и морфологам приходится употреблять его все чаще. Специальная рабочая группа гастроэнтерологов на конгрессе в Монреале в 2005 г. (Silverberg et al.) рекомен-

Таблица 1. Макроскопические признаки ЯК и БК (Lockhart-Mummery, Morson)

Язвенный колит	Болезнь Крона
Поражение толстой кишки непрерывное	Может прерываться
Прямая кишка поражается всегда	Примерно в половине случаев
Анальные поражения у 25% больных	Почти в 75%
Тонкая кишка поражается в 10%	Почти в 30%
Плоские нещелевидные язвы	Щелевидные язвы в форме «булыжной мостовой»
Полнокровие сосудов	Не характерно
Серозная оболочка кишки не изменена	Серозит, межкишечные спайки
Укорочение кишки	Непостоянно
Воспалительные полипы	Редко
Частая малигнизация	Редкая

Таблица 2. Микроскопические изменения в стенке толстой кишки (Morson, Dawson)

Язвенный колит	Болезнь Крона
Воспалительная инфильтрация	Трансмуральная воспалительная преимущественно в слизистой оболочке инфильтрация
Значительное полнокровие, но отек	Полнокровие нерезкое, но отек небольшой выраженный
Очаговая лимфоидная гиперплазия	Во всех слоях в слизистой оболочке
Частые крипт-абсцессы	Встречаются реже
Секреция слизи нарушена значительно	Незначительно
Метаплазия панетовских клеток	Редко
Саркоидные гранулемы отсутствуют	Обнаруживаются в 70–80%
Нет щелевидных язв	Щелевидные язвы характерны
Дисплазия эпителия при хроническом течении	Редко

дует применять этот термин по данным морфологии удаленной толстой кишки, тогда как по эндоскопии и биопсии в спорных случаях лучше говорить об IBDU (colonic IBD-tipe, «неклассифицированном типе воспалительной болезни толстой кишки»). Проблема занимает все большее внимание специалистов. Наиболее подробно она освещена G. Adler (*табл. 3*).

Как видно из *таблицы 3*, различия есть, но автор указывает, что поставить точный диагноз удается лишь при динамическом наблюдении. Автор разбирает отдельные признаки БК, ранее исключавшие НЯК. К примеру, диагноз БК ставили при отсутствии язвенного проктита, но автор у 27% больных с диагнозом БК нашел поражение прямой кишки. Второе: ранее считавшееся почти патогномоничным для БК поражение терминального отдела подвздошной кишки – регионарный илеит – встретился у 10–36% больных НЯК. Очень важны дальнейшие рассуждения автора о том, что в настоящее время специфических методов для дифференцировки этих двух болезней нет. У 15% больных БК первоначально ставится диагноз НЯК, и однозначно разграничить их невозможно, нет лабораторных или микробиологических признаков, которые встречались бы при БК и отсутствовали при НЯК. Мало того, эндоскопическая картина при тяжелых формах ЯК и БК может быть идентична таковой при инфекционных колитах. Особенно важны морфологические наблюдения автора. «При БК, – пишет он, – распространение воспаления вглубь кишечной стенки индивидуально и далеко не всегда трансмурально». При ЯК, наряду с линейными дорожками из язв и плоскими язвами, встречаются глубокие щелевидные язвы. Прерывистое воспаление при БК часто ограничивается слизистой оболочкой, даже при наличии гранулем во всех слоях кишечной стенки, причем и сами гранулемы не патогномоничны для БК. При НЯК нередок прерывистый, скачкообразный характер воспаления, характерный для БК. В общем все гистологические изменения, включая гранулемы и абсцессы крипт, отмечаются, хотя и с разной частотой и выраженностью, как при НЯК, так и при БК. Менее убедительны данные Ch. Schlenker et al., но и они указывают на трудности дифференцировки язвенного колита и болезни Крона. Эти трудности настолько значимы, что в последнее время термин «недифференцированный колит», употребляется все чаще (P.B. McIntyre et al.,1995; W.G. Rudolph et al., 2002; V. Karif, 2007; E. Telakis, E. Tsironi, 2008).

Итак, многие специалисты, описывая клинику и морфологию НЯК и БК, признают их принципиальную идентичность, но почему-то не решаются говорить о двух вариантах одной болезни. Ближе всех подошел к этой идее G. Adler, но и он не ставит окончательную точку. Наш опыт наблюдения и лечения больных БК и НЯК в течение последних 30 лет и изучение морфологических изменений у них в толстой кишке позволяет такую гипотезу предложить.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона. Данные анамнеза и клинического исследования (Adler, 1996)

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
Боли	Редко, перед опорожнением	Часто, продолжительные кишечника боли
Локализация боли	Левая подвздошная область	Правая подвздошная область
Перианальные	Редко	Часто (около 70%), трещины, поражения свищи, абсцессы
Ректальное	Часто	Редко кровотечение
Частота стула	До 10 раз в сутки и более	Увеличена незначительно
Питание	В большинстве случаев нормальное	Пониженное
Болезненность при пальпации живота	Незначительная в левой подвздошной области	В нижних отделах живота

Мы основываем это важное положение на нескольких фактах, становящихся в последние годы все более очевидными.

1. Важнейший признак НЯК, а именно обязательное поражение прямой кишки и непрерывное проксимальное распространение воспаления на ободочную кишку далеко не всегда подтверждается. Мы постоянно наблюдаем больных НЯК, у которых прямая кишка не поражена и воспаление ободочной кишки не непрерывное, а чередуется с микроскопически непораженными участками слизистой оболочки, что характерно для БК.

2. Один из признаков БК, ранее считавшийся почти патогномоничным – продольные и поперечные глубокие щелевидные язвы, придающие слизистой оболочке вид «булыжной мостовой». Этот феномен мы обнаруживаем и при НЯК, и это объясняется не особенностями воспалительного процесса, а неспецифическими нарушениями микроциркуляции в стенке толстой кишки, связанными с сокращением ее мышечных лент (taeniae) при любых формах диффузных колитов.

3. Дифференцировке НЯК и БК помогало изучение бокаловидных клеток, количество и размеры которых значительно уменьшаются при НЯК по сравнению с БК. Однако при ремиссии НЯК количество бокаловидных клеток соответствует норме, а в части случаев наблюдается даже их гиперплазия, так что этот фактор относителен.

4. Важным считается глубина воспаления, которое при НЯК ограничено пределами слизистой оболочки, а при БК имеет трансмуральный характер. Этот признак не патогномоничен, при НЯК нередко можно видеть трансмуральное воспалениие кишечной стенки.

5. Почти специфичным гистологическим признаком БК считаются саркоидные гранулемы в стенке толстой кишки, но такие своеобразные скопления клеток определяются при любом грануломатозном поражении, и мы это наблюдали при ЯК.

Таким образом, при длительном наблюдении больных НЯК и БК, при сравнении морфологических изменений у них в толстой кишке все больше признаков за то, что НЯК и БК – единое неспецифическое язвенное поражение толстой кишки. На фоне этих язвенных процессов возникают, хотя и с разной частотой, «воспалительные» псевдополипы, а также и истинные железистые полипы, часто склонные к малигнизации, и такой путь развития рака толстой кишки превалирует. С другой стороны, при НЯК, и реже при БК, наблюдается как бы непосредственная малигнизация язв, без макроскопического полипоза, но в данных случаях не исключено наличие микроаденом, которые нам удается наблюдать. В будущем может быть найден этиологический агент язвенного колита, как это недавно произошло с открытием микроба Helicobacter pylori при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Если концепция о единстве НЯК и БК правомочна, то их этиологический фактор должен быть един, а разница в клинике и морфологии этих вариантов язвенного колита связана с разной реактивностью организма, с его пока еще плохо изученным иммунологическим статусом и состоянием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C. Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its distinction from Ulcerative Colitis // GUT. 1960. №1. P. 87–93.
2. Price A.B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: colitis-indeterminate // J. Clin. Pathol. 1978. №31. P. 567–577.
3. Bing XIA et al. Inflammatory bowel deseases // World J. Gastroient. 1998. №4. P. 446–458.
4. Silverbergg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Report of a Working Party of the 2005 Montreal.
5. World Congress of Gastroenterology // Can. J. Gastroenterol. 2005. №19 (suppl. A). P. 5–36.
6. Targan S.R., Shanagan F., Karp L.C. (ed.). Inflammatory Bowel Disease. UK, Wiley-Blackwell, 2010.
7. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.А., Колопроктология. М., 2011.
8. Левитан М.Х., Капуллер Л.Л. Болезнь Крона. М.,1982.
9. Adler G. Morbus Crohn – Colitis ulcerosa. Springer-Ferlag, Berlin, 1996.
10. Morson B.C., Dawson I.M.P. Gastrointestinap pathology. Oxford, London, 1972.
11. Schlenker Ch., Eng S.C., Surawicz Ch.M. Consideration in the Differential Diagnosis of Colitis.
12. In: Inflammatory Bowel Disease, ed. by S.R. Targan et al. 2010, UK. Ch. 21. P. 292–302.
13. Grisham M.B. et al. The Role of the Vasculature in Chronic Intestinal Inflammation.
14. Inflammatory Bowel Disease, ed. by SR Targan et al. 2010. UK, Wiley-Blackwell. Ch. 11. P. 157–170.
15. Novotny D.A. et al. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel dis-ease // Dis. Colon. Rectum. 1992. №35. P. 193–196.
16. Colombel J.-F. et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families // Gastro-enterology. 1966. №3. P. 604–607.
17. Schreiber S. Aspects of Immunology of IBD. Nantes, 1997.
18. Dalton H.R., Jewel D.R. The Immunology of Inflammatory Bowel Disease // Inflamma-tory Bowel Disease. N.-Y., 1992.
19. McIntyre P.B. et al. Indeterminate colitis // Dis. Colon. Rectum. 1995. №38. P. 51–54.
20. Rudolph W.G. et al. Dis. Colion. Rectum. 2002. №45. P. 1528–1534.
21. Karif V. Indeterminate colitis. Tel Aviv, 2007.
22. Telakis E., Tsironi E. Indeterminate colitis // Ann. Gastroenterology. 2008. №21. P. 173–179.