**Диагностика и лечение болезни Крона и язвенного колита**

Лечение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), как правило, приносит хорошие результаты, хотя их хроническая природа время от времени неизбежно вызывает замешательство и разочарование как больных, так и врачей.

Сейчас все шире используются иммуносупрессоры, что сопровождается повышением частоты осложнений, и появляются новые виды лечения, поэтому представляется целесообразным, чтобы значительная часть таких больных получала терапию под контролем гастроэнтеролога.

Врач общей практики должен уметь распознавать, в каких случаях тяжелого колита требуется экстренная госпитализация, так как это может спасти жизнь больного.

Многие пациенты с ВЗК, особенно с легким течением заболевания, получают лечение исключительно у врача общей практики, однако часто наилучшим подходом представляется совместное ведение таких больных с участием специалистов гастроэнтерологической клиники.

Внедрение более активного лекарственного и хирургического лечения позволило снизить смертность при этих заболеваниях. Однако еще предстоит доказать, насколько оправдают первоначальные надежды новые препараты, основанные на лучшем понимании иммунологических медиаторов воспаления кишечника.

В понятие ВЗК обычно включаются язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), хотя под этим термином иногда подразумеваются и такие менее известные заболевания, как коллагенозный колит и эозинофильный колит.

ЯК и БК — это болезни северных стран, и они более распространены среди городского населения [1]. Однако за последние десятилетия заболеваемость ими возросла в Японии и в Южной Европе — параллельно повышению жизненного уровня.

Влияние пола проявляется слабо: мужчины немного более предрасположены к ЯК, а женщины — к БК.

Наблюдается два пика заболеваемости: в возрасте 15–25 лет и 50–80 лет. У детей до 10 лет БК встречается редко, в то время как ЯК может наблюдаться в раннем младенческом возрасте. В Северной Европе приблизительные показатели заболеваемости ЯК и БК соответственно составляют 10 (распространенность 140) и 6 (распространенность 65) на 100 000 населения.

Эпидемиология ВЗК свидетельствует о том, что ЯК и БК являются отдельными патологическими состояниями с общим этиологическим фактором в виде обусловленной генетически, повышенной восприимчивости к некоему фактору окружающей среды. У родственников больного с ВЗК выше вероятность развития подобного заболевания (но не обязательно того же типа), и исследования монозиготных близнецов подтверждают существование генетического фактора.

В настоящее время в Оксфорде и в других центрах проводятся исследования по выявлению в геноме различных локусов, обусловливающих такую воприимчивость. Выдвигались гипотезы о роли многих этиологических факторов в развитии ВЗК (в том числе табачного дыма, газированных напитков, зубных паст, оральных контрацептивов, кори и M. paratuberculosis), однако ни одна из них не получила широкого признания.

Представляется, что при таких заболеваниях по какой-то причине утрачивается толерантность слизистой кишечника к множеству бактериальных и пищевых антигенов и развивается неконтролируемый воспалительный процесс.

**Симптомы и данные клинического обследования**

Проявления ЯК и БК отражают степень активности патологического процесса. При ЯК слизистая прямой и толстой кишки воспалена, покрыта поверхностными изъязвлениями, что вызывает боль в животе (нередко — левостороннюю), примеси крови и слизи в кале, диарею, часто сопровождаемую болями при дефекации и иногда — тенезмами.

Кроме того, часто наблюдаются общее недомогание, потеря аппетита и похудание. При пальпации весь живот может быть умеренно болезненным, ректальное исследование также нередко причиняет боли, при этом на перчатке остается кровь.

БК может вызывать колит и проявляться его симптомами (приблизительно в 30% случаев), но чаще она поражает дистальные отделы тонкого кишечника — либо в сочетании с колитом, либо без него.

В отличие от ЯК, БК способна поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта — от рта до ануса, вызывая трансмуральное воспаление, ведущее к таким серьезным осложнениям, как стриктуры и свищи.

Если язвы заживают и оставляют после себя фиброзный стеноз, то появляются симптомы обструкции. Пациенты нередко указывают на определенное место, где временами возникают припухлость и боль. В правой подвздошной ямке может пальпироваться болезненное образование.

Абсцессы нередко приводят к формированию свищевых ходов между петлями кишечника или между кишкой и другими органами, такими как влагалище или мочевой пузырь. Состояние таких больных зачастую плачевное, так как они страдают от постоянных болей и системных симптомов, и заболевание у них течет более агрессивно. Часто наблюдаются анорексия, похудание и перемежающаяся лихорадка.

ВЗК обычно то обостряются, то затухают, с чередованием периодов ремиссии и рецидивов. Течение ЯК определяется, главным образом, распространенностью и тяжестью патологического процесса за первый год после постановки диагноза. У больных, у которых пять лет наблюдается слабовыраженный перемежающийся проктит, скорее всего, данное заболевание и дальше будет протекать подобным же образом.

И наоборот, риск колостомии наиболее высок в первый год, когда больные еще не успевают свыкнуться с мыслью, что у них ЯК, и тем большим шоком для них становится илеостомия.

Прогноз ЯК в настоящее время очень хороший. В недалеком прошлом смертность составляла 55 % за 15 лет, в настоящее же время за счет активного современного лечения, как медикаментозного, так и хирургического, этот показатель лишь немного превышает смертность в общей популяции. Однако в возрастной группе старше 60 лет прогноз менее благоприятен.

БК течет более тяжело и непредсказуемо, тем не менее соблюдается верным правило, что у большинства пациентов тип и тяжесть заболевания остаются такими же, как и при постановке диагноза.

При развитии фиброзных стриктур течение патологического процесса чаще доброкачественное, а при формировании абсцессов и свищей наблюдается тенденция к большей его агрессивности. У 1/2-2/3 больных с БК в конце концов возникает необходимость хирургического лечения, при этом частота повторных операций достигает 50%. Около 6% пациентов с БК погибают непосредственно от осложнений данной болезни [2].

**Дифференциальная диагностика и методы исследования**

У больных, поступающих с типичными проявлениями ВЗК, прежде всего следует исключать энтероколит инфекционной природы. Необходимо исследовать кал на наличие возбудителей родов Salmonella, Shigella, Campylobacter и Yersinia, а также на яйца глистов, цисты и паразиты. Псевдомембранозный колит, вызываемый Clostridium difficile, исключается тестом кала на токсин этого возбудителя.

Тем не менее ВЗК может сосуществовать с кишечными инфекциями и даже провоцироваться ими, поэтому, если симптомы не купируются за две недели, необходимы дальнейшие исследования.

Иногда за ВЗК, особенно за БК можно принять ишемический колит либо острый или хронический лучевой колит. Лимфома, туберкулез кишечника и рак также входят в дифференциально-диагностический ряд.

У многих пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) в конце концов приходится выполнять колоноскопию для исключения ВЗК — у этих двух патологических состояний имеются некоторые общие признаки. Конечно, примесь крови в кале не характерна для СРК. Другой, полезный для дифферециации признак — это наличие ночных симптомов, которые при СРК встречаются очень редко.

Ректороманоскопию и биопсию задней стенки прямой кишки необходимо проводить как можно раньше (в идеале — при первом обращении больного к врачу общей практики), так как в этом случае эффективное лечение может быть начато своевременно. Большинство пациентов, напуганных своим заболеванием и встревоженных кровотечением из прямой кишки, приходится успокаивать и убеждать в необходимости тщательного обследования, несмотря на то, что некоторые из применяемых диагностических методик крайне непривлекательны. Анализы крови важны для исключения анемии и для слежения за развитием заболевания, но они не способны существенно помочь в постановке самого диагноза. Тем не менее при болях в животе и поносе патологические изменения в этом анализе могут с большей вероятностью указывать на ВЗК, а не на СРК. Вполне достаточно провести общий анализ крови, определить СОЭ или С-реактивный белок, электролиты и показатели функции печени.

При ЯК распространенность и тяжесть заболевания наиболее точно оцениваются при колоноскопии с биопсиями, которые берут для гистологического исследования из каждого отдела толстой кишки. Илиоколоноскопия также является хорошим методом диагностики БК и позволяет подтвердить этот диагноз гистологически; это единственный способ выявления на ранней стадии поражения подвздошной или толстой кишки при этом заболевании. Рентгенологическое исследование с приемом внутрь сульфата бария в динамике помогает выявлять стриктуры тонкого кишечника и свищевые ходы при БК. Для выявления поражения толстой кишки все еще используется иригоскопия, но этот метод менее чувствителен, чем колоноскопия, особенно при слабо выраженном заболевании. Сканирование с использованием лейкоцитов, меченых технецием, — информативный метод оценки активности патологического процесса при динамическом наблюдении.

Отличить ЯК от БК не всегда просто. Их проявления по ряду признаков совпадают, поэтому БК, ограниченная прямой и сигмовидной кишкой, может напоминать ЯК. Иногда гистологическое исследование не позволяет поставить окончательный диагноз, и приблизительно в 10-15% случаев диагноз остается неуточненным, по крайней мере на какое-то время. Во многих из таких случаев при последующем наблюдении оказывается, что у больного БК.

**Лечение**

Учитывая вышесказанное, ситуацию облегчает то, что лечение ЯК и БК очень похоже, но в то же время этот факт может просто отражать ограниченность наших средств борьбы с этими заболеваниями.

Возможно, следующее поколение лекарственных препаратов позволит более дифференцированно подходить к лечению этих двух заболеваний.

Цель терапии при ВЗК состоит в облегчении симптомов, в индукции ремиссии и предотвращении рецидивов. В настоящее время медикаментозное лечение назначается по ступенчатой схеме.

Сульфасалазин и 5-аминосалицилаты (5-АСА)

Это противовоспалительные препараты, которые используются для лечения ВЗК слабой или умеренной активности, но более широкое распространение они нашли для поддержания ремиссии.

Они оказывают разностороннее действие на иммунную систему, в частности подавляют воспаление — как на поверхности эпителиальных клеток, так и на уровне метаболизма внутри них.

Сульфасалазин был впервые применен 50 лет назад, и он позволяет достичь ремиссию у 35-80% больных. При его использовании часто (у 20% пациентов) наблюдаются побочные эффекты, главным образом тошнота, рвота, головные боли и потеря аппетита, но этот препарат весьма дешев.

Нет нужды использовать новые препараты 5-АСА у остальных 80% больных, у которых при применении сульфасалазина не возникает существенных побочных действий. Исключение составляют, пожалуй, только молодые мужчины, так как сульфасалазин ухyдшает показатели спермограммы.

Сульфасалазин под действием бактерий расщепляется на сульфапиридин (который обусловливает большинство побочных действий) и активный компонент 5-АСА (месалазин — mesalazine), и поэтому высвобождается в толстой кишке.

Асакол (asacol) — заключенная в особую оболочку лекарственная форма месалазина, которая высвобождается при рН>7, и олсалазин (olsalazine) — димерная форма 5-АСА, расщепляемая бактериями, также действуют в дистальных отделах кишечного тракта.

Пентаса (pentasa) — микрогранулярная лекарственная форма месалазина — высвобождается на протяжении тонкого кишечника и толстой кишки; поэтому она более эффективна при БК с поражением подвздошной кишки. На практике пентаса может оказаться также наилучшим средством при ЯК с диареей, поскольку такие больные нередко отмечают выделение с калом неизмененных таблеток асакола.

Балсалазид (balsalazide) — другое производное 5-АСА, которое оказалось эффективным при остром (умеренно тяжелом или тяжелом) ЯК и переносится лучше, чем месалазин [3]. Какой бы препарат ни выбрать, весь накопленный опыт показывает, что для подавления активного заболевания требуются значительные дозы (а именно 3,2-4,8 г в сутки).

Ректальные препараты месалазина дороги, но играют значительную роль в лечении упорного проктоколита. Наконец, препараты 5-АСА не лишены побочных эффектов: иногда они усиливают боль в животе и диарею; кроме того, в литературе имеется ряд сообщений о возникновении миокардита, нейропатии, панкреатита и нефротоксичности.

**Кортикостероиды**

При ЯК и БК кортикостероиды позволяют достичь ремиссии, однако они менее эффективны в ее поддержании.

При умеренно выраженном заболевании применяется преднизолон в дозах 30-40 мг, которые затем при положительном эффекте постепенно снижаются примерно до 10 мг. Затем еще более осторожно производится отмена этого препарата.

Длительная терапия кортикостероидами нежелательна, особенно у молодых пациентов. Это объясняется известными их системными эффектами, но эти недостатки могут быть в некоторой степени преодолены с помощью местно действующих препаратов при поражении дистальных отделов кишечника.

Другим способом ограничения системной токсичности является применение будесонида (budesonide), преимущество которого заключается в высоком сродстве к глюкокортикоидным рецепторам и в расщеплении значительного его количества при первом же прохождении через печень. Он выпускается в виде таблеток для постепенного высвобождения в подвздошной и слепой кишке.

**Иммуносупрессоры**

Азатиоприн (azathioprine) и в США — 6-меркаптопурин очень эффективны при хронических активных ВЗК, при которых не достигается ремиссии с помощью кортикостероидов, или при частых рецидивах.

Однако до наступления эффекта проходит значительное время (в среднем 12 недель), и примерно у 10% больных лечение приходится прекращать из-за таких побочных проявлений, как тошнота или рвота, панкреатит и угнетение кроветворения.

Имеется также повышенный риск инфекции (но не выше, чем при лечении стероидами) и небольшая вероятность развития риска новообразований.

Тем не менее азатиоприн в настоящее время все шире применяется для поддерживающей терапии при БК. В исследовании были получены обнадеживающие результаты: в группе, получавшей этот препарат, частота ремиссии составила 42%, а в группе, принимавшей плацебо, — всего 7%. Однако для такого эффекта требуются достаточные дозы (2 мг/кг в сутки). Преимущество применения циклоспорина состоит в быстром наступлении эффекта. Поэтому он используется по следующим показаниям: как средство быстрой помощи при острых, тяжелых формах БК и ЯК, при отсутствии облегчения от высоких доз кортикостероидов. И все же нефротоксичность этого препарата ограничивает его использование в других ситуациях.

В настоящее время несколько новых методик лечения проходят различные фазы клинических испытаний. Эти методики заключаются в применении моноклональных антител против отдельных цитокинов (таких, как IL-12, TNF-α и против рекомбинантных цитокинов (IL-10). Предварительные результаты показывают, что действие антител против TNF-α при БК может привести к достижению ремиссии длительностью несколько месяцев. Однако их применение ограничено необходимостью вводить препарат внутривенно и его высокой стоимостью. Талидомид — сильный ингибитор TNF-α — успешно применялся в лечении ВЗК. В настоящее время начинаются клинические испытания его новых аналогов, которые, как сообщается, не оказывают такого тяжелого действия, характерного для талидомида, как токсичность в отношении плода.

**Другие подходы к лечению**

Некоторые гастроэнтерологи в качестве препаратов первой линии лечения БК используют метронидазол и ципрофлоксацин. Часто достигаются ремиссии, но рецидивы наступают раньше. Питание элементными смесями оказалось успешным при ВЗК у детей, оно позволяет достигать ремиссии с той же частотой, что и при лечении кортикостероидами. Кембриджская исследовательская группа недавно сообщила о своих предварительных результатах, свидетельствующих об эффективности лечения БК с помощью элементных смесей. При этом в рацион постепенно вводят отдельные виды пищи, пока не обнаруживается тот продукт, который вызывает обострение заболевания. По некоторым данным, у ряда больных этим методом удалось добиться излечения. К сожалению, исключающие диеты редко приносят пользу при ВЗК, кроме тех немногих случаев, когда диета без молока и молочных продуктов может помочь при ЯК.

Важно обращать внимание на образ жизни больного. Очень трудно добиться того, чтобы у него стало меньше стрессов, но следует помнить, что стресс может играть значительную роль в развитии рецидивов как ЯК, так и БК. Представляется, что курение обладает защитным действием при ЯК, однако оно значительно ухудшает прогноз при БК, поэтому при этом заболевании больным надо настоятельно советовать бросить курить. Нестероидные противовоспалительные препараты часто вызывают рецидивы, и по возможности их следует избегать.

**Хирургическое лечение**

Оперативное вмешательство показано при ЯК в тех случаях, когда колит носит молниеносный характер или если при длительном течении заболевания ремиссия не достигается, несмотря на применение лучших лекарственных средств. При БК, когда развиваются стеноз и обструкция, иногда приходится проводить стриктуропластику или резекцию. При этом заболевании хирургическое лечение может также заключаться в дренировании абсцессов или в наложении анастомозов в обход воспалительных масс или свищей.

**Когда необходима госпитализация**

Острый, тяжелый колит является показанием к немедленной госпитализации, к постельному режиму и к внутривенному введению кортикостероидов. Это означает, что госпитализировать следует любого больного с диагнозом язвенного колита, проявляющегося частым кровавым поносом (6 или более раз в день) и лихорадкой (более 37°С ) или тахикардией (более 90 в минуту). Анемия (гемоглобин менее 100 г/л), СОЭ более 30 мм/ч или альбумин менее 35 г/л считаются ценными дополнительными показателями тяжести приступа.

При умеренно выраженном заболевании лечение должно заключаться в оральном приеме кортикостероидов. Таких больных необходимо неотложно направлять в поликлинику при больнице. Легкие случаи следует лечить препаратами 5-АСА и/или ректальными препаратами стероидов (или ректальными формами 5-АСА).

В большинстве гастроэнтерологических клиник охотно консультируют также и легкие случаи, последующее же длительное наблюдение обычно ложится на плечи врачей общей практики. БК, кроме самых слабовыраженных ее форм, в идеале необходимо лечить в клинике, где имеется гастроэнтерологическая и хирургическая служба.

**Обратите внимание!**

Эпидемиология ВЗК свидетельствует о том, что ЯК и БК являются отдельными патологическими состояниями с общим этиологическим фактором в виде обусловленной генетически, повышенной восприимчивости к некоему фактору окружающей среды.

Язвенный колит вызывает боль в животе (часто левостороннюю), примеси крови и слизи в кале, диарею, часто сопровождающуюся болями и иногда — тенезмами. Кроме того, нередко наблюдаются такие симптомы, как общее недомогание, потеря аппетита и похудание.

Болезнь Крона может вызывать колит и проявляться его симптомами (приблизительно в 30% случаев), но чаще она поражает дистальные отделы тонкого кишечника — либо в сочетании с колитом, либо без него. В отличие от язвенного колита, болезнь Крона может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта — от рта до ануса, вызывая трансмуральное воспаление с двумя важными последствиями: стриктурами и свищами. Если язвы заживают и оставляют после себя фиброзный стеноз, то появляются симптомы обструкции. Пациенты нередко указывают на определенное место, где временами возникают припухлость и боль. В правой подвздошной ямке может пальпироваться болезненное образование.

Воспалительные заболевания кишечника обычно то обостряются, то затухают, с чередованием периодов ремиссии и рецидивов.

У многих пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) в конце концов приходится выполнять колоноскопию для исключения воспалительных заболеваний кишечника — у этих двух патологических состояний имеются некоторые общие признаки. Конечно, примесь крови в кале не характерна для СРК. Другой, полезный для дифференциации признак — это наличие ночных симптомов, которые весьма редки при СРК.

Ректороманоскопию и биопсию задней стенки прямой кишки необходимо выполнять как можно раньше (в идеале — при первом обращении больного к врачу), так как в этом случае эффективное лечение может быть начато безотлагательно.

Лечение ЯК и БК во многом одинаково. Цель терапии при ВЗК состоит в облегчении симптомов, в индукции ремиссии и предотвращении рецидива. В настоящее время лекарственная терапия часто назначается по ступенчатой схеме.

**Что сказать больному?**

У вас заболевание, которое будет продолжаться всю жизнь и которое пока невозможно полностью излечить.

Иногда воспаление будет отступать, и вас при этом не будут беспокоить проявления заболевания. Такие периоды называются «ремиссиями». Наша задача состоит в том, чтобы ремиссии максимально продлить.

Время от времени, иногда довольно долго, вам придется принимать противовоспалительные лекарства, чтобы достичь ремиссии и предотвратить рецидивы заболевания.

Для женщин детородного возраста нет причин, по которым вам нельзя было бы забеременеть и иметь здорового ребенка.

У некоторых больных беременность может привести к обострению заболевания, у других она, наоборот, улучшает состояние. Если возможно, заранее информируйте нас о планируемой беременности, чтобы мы могли подобрать безопасные для плода препараты.

Последние несколько лет болезнь у вас протекала в мягкой форме, поэтому весьма вероятно, что она будет носить такой же характер и в будущем. Разумеется, мы будем продолжать тщательно наблюдать за ее течением, чтобы удостовериться в этом.

У нас есть несколько листовок для больных, в которых вы можете найти более подробную информацию. Если у вас возникнут какие-либо вопросы, мы охотно ответим на них.

**Больные с язвенным колитом**

В большинстве случаев заболевание протекает в легкой форме, для лечения которой достаточно приема таблеток.

Приходится признать, что у небольшого числа больных язвенный колит приобретает тяжелую форму, из-за чего иногда приходится удалять толстую кишку. Это может означать, что у больного на кожу живота будет выведена подвздошная кишка (с калоприемником), но у таких пациентов позднее обычно удается восстановить непрерывность кишечника и естественное прохождение кишечного содержимого.

При правильном лечении вам станет лучше, и вы сможете продолжать вести полноценную и активную жизнь.

Если заболевание поражает всю толстую кишку, то приблизительно через 8-10 лет вам надо будет регулярно проводить колоноскопии — раз в год или раз в два года. Это делается для того, чтобы не пропустить редкие случаи развития раковых изменений на фоне длительного воспаления.

**Пациенты с болезнью Крона**

Болезнь Крона у некоторых пациентов протекает довольно легко, в редких случаях — весьма тяжело, между этими двумя крайностями могут быть все оттенки «спектра» степени тяжести.

В настоящее время с помощью лекарств и операций удается добиваться гораздо больших результатов лечения, чем раньше. Проводятся исследования по новым методикам терапии, которые позволят достичь дальнейших успехов.

В газетах и по телевизору появляются сообщения о связи между болезнью Крона и корью, а также рассказы о роли бактерий, проникающих из организма коровы в молочные продукты. Эти сообщения представляют определенный интерес и активно проверяются учеными. Однако до сих пор нет убедительных доказательств, что эти факторы действительно вызывают болезнь Крона.

Очень важно, чтобы мы не теряли вас из поля зрения. Даже если проявления болезни вас сильно не беспокоят, вам нужно будет продолжать регулярно посещать врача.

**Список литературы**

1. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R., Fear N., Price A., Carpenter L., van Blankenstein M. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south Results of the European Collaborative Study of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut, 1996; 39 (5): 690-697.

2. Inflammatory Bowel Disease, Allan, RN et al (eds). London: Churchill Livingstone, 1997.

3. Green J. R., Lobo A. J., Holdsworth C. D., Leicester R. J., Gibson J. A., Kerr G. D., Hodgson H. J., Parkins K. J. and Taylor M. D. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. The Abacus Investigator Group. Gastroenterology 1998; 114 (1): 15–22.