

# **БОЛЕЗНЬ КРОНА**

Болезнь Крона - хроническое воспалительное заболевание кишечника аутоиммунной природы, имеющее трансмуральный характер (затрагивающее все слои кишечника).

Наиболее частыми осложнениями являются необратимые изменения кишечника (стеноз кишечных сегментов, стриктуры, свищи); также для этого заболевания характерны многочисленные внекишечные поражения.

Распространенность болезни Крона в разных странах мира колеблется в пределах 50-150 случаев на 100 000 населения. В России распространенность в целом неизвестна, однако очевидно, что низкие показатели в отдельно взятых регионах связаны с плохой диагностикой заболевания.

Первые симптомы болезни Крона как правило появляются в молодом возрасте (15-35 лет), причем это могут быть как кишечные, так и внекишечные проявления.

Очень важно вовремя диагностировать болезнь Крона и начать лечение, поскольку если диагноз установлен и лечение начато позднее, чем через 3 года от первых симптомов, осложнения развиваются в 100% случаев.

# Этиология, патогенез

- **Этиологический фактор заболевания не установлен.**
- **Предполагается триггерная роль вирусов, бактерий (например, вирус кори, *Mycobacterium paratuberculosis*), однако имеется мало свидетельств в поддержку этой гипотезы.**
- **Вторая гипотеза связана с предположением, что какой-то диетический антиген или в норме непатогенный микробный агент способен вызвать аномальный иммунный ответ**

Третья гипотеза утверждает, что роль триггера при ВЗК играют аутоантигены, экспрессированные на эпителии кишечника больного. Безусловно, что в патогенезе заболевания определенную роль играют аутоиммунные механизмы.

У больных выявляются антитела к ткани толстой кишки, специфически сенсibilизированные к антигенам слизистой толстой кишки лимфоциты. Повреждающее действие оказывают также иммунные комплексы. Определяются признаки нарушения клеточного иммунитета, в частности, уменьшение Т-клеток в периферической крови. Одним из ключевых медиаторов в этом процессе является фактор нероза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ).

Все это приводит к выраженным воспалительным изменениям кишечника. В отличие от язвенного колита при болезни Крона может поражаться не только толстая кишка, но и тонкая кишка, а также желудок, пищевод, и даже слизистая оболочка рта. Макроскопически воспалительные изменения могут быть единичными или множественными, при этом измененные участки чередуются с неизмененными («скачки»). Чаще всего встречаются поражения дистального отдела подвздошной кишки (т.н.»терминальный илеит»), прямая кишка поражается не всегда. Поражения подвздошной и слепой кишки встречаются у 40% больных, поражение только тонкой кишки - у 30%, поражение только толстой кишки - у 25% (из них панколит у 2/3 и сегментарные поражения у 1/3). Внутрибрюшные абсцессы выявляются у 15-20% больных.

- Встречаемость свищей при болезни Крона составляет от 20% до 40%. Свищи бывают межкишечные, кишечно-кожные, кишечно-мочепузырные, кишечно-вагинальные. Специфические перианальные поражения при болезни Крона в форме разветвленных свищей, глубоких и иногда безболезненных язв-трещин анального канала. Часто развиваются стриктуры кишки с последующей кишечной непроходимостью, псевдополипоз. Слизистая при рентгенологическом или эндоскопическом исследовании нередко представляется в виде "булыжной мостовой". Микроскопически также имеются отличия от язвенного колита. Воспаление распространяется на всю толщу кишки, в подслизистом слое у большинства больных обнаруживаются характерные гранулемы, имеется поражение лимфатических микрососудов.

Болезнь крона - это рецидивирующее или непрерывнотекущее заболевание, которое в 30% случаев дает спонтанную ремиссию без лечения.

Пациенты в ремиссии могут ожидать продолжительности ремиссии в два года в 50% случаев. Однако 60% пациентов нуждаются в хирургическом лечении в течение 10 лет после постановки диагноза. Среди пациентов, подвергнувшихся оперативному лечению (резекции), 45% вновь будут нуждаться в операции.

Болезнь Крона может существенно повлиять на работоспособность больного и 50% всех больных вынуждены предпринимать существенные перемены в своей трудовой деятельности, чтобы пристроиться на место с укороченным рабочим днем и возможностью отлучаться.

**Болезнь Крона с  
преимущественным  
развитием синдрома ЭН**

Вариант заболевания, протекающий с поражением тонкой кишки и развитием синдрома энтеральной недостаточности. Для этого варианта заболевания характерным является сочетание синдрома энтеральной недостаточности с синдромом частичной кишечной непроходимости. В этих случаях больные жалуются на боли спастического характера в различных отделах живота, вздутия, нередко рвота. Можно выявить симптом Валя, когда наблюдается локальное вздутие живота и видимая перистальтика петель тонкой кишки в этой зоне. Иногда при аускультации на высоте усиленной перистальтики раздутой кишечной петли слышно урчание, после которого вздутие уменьшается и нередко бывает жидкий стул (симптом Кенига).

Для болезни Крона более или менее характерна рентгенологическая картина. До развития стеноза кишки рельеф слизистой сглаживается, и пораженный участок имеет вид ригидной трубки.

По мере прогрессирования процесса происходит сужение просвета кишки на отдельных участках. Эти участки вначале временно, а затем постоянно имеют вид натянутой струны. Петли кишки выше стенозированного участка расширены.

В тяжелых случаях на фоне клиники непроходимости обнаруживаются чаши Клойбера. Признаки стенозирования обнаруживаются в нескольких участках тощей и подвздошной кишки. Точный диагноз болезни Крона устанавливается гистологически.

# **Данные лабораторных и инструментальных методов**

- У больных с болезнью Крона в фазе обострения при копрологическом исследовании выявляются изменения, характерные для синдромов энтеральной недостаточности и поражения толстой кишки - стеаторея, амилорея, креаторея, слизь, лейкоциты и эритроциты в кале.**
- В крови - анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Анемия коррелирует с тяжестью заболевания.**

Рентгенологическое кишечника проводится с дачей бария per os и с помощью контрастной клизмы. Выявляется сегментарность поражения тонкой и толстой кишки, чередование пораженных и непораженных сегментов. Контуры кишки неровные, имеются продольные язвы, утолщение рельефа, что создает картину "булыжной мостовой". Характерны сегментарные сужения пораженных участков ("симптом шнура").

Нередко решающим методом диагностики ставится колоноскопия, при поражении дистальных отделов - ректороманоскопия с проведением множественной биопсии кусочков слизистой. Подчеркивается необходимость взятия при биопсии более глубоких слоев кишки.

Эндоскопические данные зависят от продолжительности и фазы заболевания. В начальном периоде определяется тусклая слизистая, на ней видны эрозии, окруженные белесоватыми грануляциями (по типу афт).

По мере увеличения длительности болезни в фазу обострения картина меняется. Слизистая неравномерно утолщается, обнаруживаются глубокие продольные язвы-трещины, просвет кишки сужен.

Нередко можно выявить образовавшиеся свищи. С уменьшением активности процесса на месте язв образуются рубцы и формируются участки стеноза.

При гистологическом исследовании выявляется картина неспецифического воспаления, но с рядом особенностей. Инфильтрирована вся толща слизистой, особенно подслизистый слой. Можно выявить саркоидоподобные гранулемы. Чаще этот наиболее характерный признак болезни Крона выявляется при исследовании интраоперационного материала, взятого во время срочных или плановых операциях.

# Особенности клиники

- Клиника болезни Крона во многом обусловлена преимущественной локализацией патологического процесса. При поражении толстой кишки, в основном ее правых отделов, у больного отмечается клиника синдрома поражения толстой кишки - боли в животе, урчание, вздутие, поносы. Боли схваткообразные и более выражены, чем при язвенном колите, стул менее частый, в кале крови может не быть, нет тенезмов и ложных позывов. Если одновременно поражен дистальный отдел подвздошной кишки, в правой подвздошной области пальпируется опухолевидный конгломерат, обусловленный продуктивным воспалением всех слоев кишечника, лимфоузлов брыжейки. Часто в области илеокального угла развиваются стриктуры кишки, они могут быть и в других участках как тонкой, так и толстой кишки. В этом случае развивается довольно типичная картина синдрома частичной, а иногда и полной кишечной непроходимости. Изолированное поражение тонкой кишки, присоединение его к патологическому процессу в толстой кишке приводит к развитию типичной картины синдрома энтеральной недостаточности. Больной худеет, у него появляются признаки полигиповитаминоза, метаболические расстройства различной степени тяжести. Характерно развитие свищей, особенно в перианальной области. При поражении пищевода и 12-перстной кишки клиника может напоминать язвенную болезнь, часто развивается стенозирование выходного отдела желудка и начальных отделов 12-перстной кишки с соответствующей клиникой рубцового стеноза кишки.

Помимо местных осложнений - свищей, перфораций, кишечной непроходимости, стриктур и стенозов, абсцессов - для болезни Крона характерны экстраинтестинальные (внекишечные) проявления. К внекишечным проявлениям болезни Крона относятся:

- 1) Кожные проявления (узловатая эритема, гангренозная пиодермия, поражения полости рта и кожи лица, вегетирующий гнойный стоматит, псориаз, кожный васкулит и др.)
- 2) Поражения суставов (артриты, сакроилеит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева))
- 3) Воспалительные заболевания глаз (склерит и эписклерит, иридоциклит, изменения глазного дна)

4) Заболевания печени и желчевыводящих путей (первичный склерозирующий холангит, хронический активный гепатит, гранулемы печени и гранулематозный гепатит и др.)

5) Васкулит

6) Нарушения гемостаза и тромбозэмболические осложнения

7) Заболевания крови

8) Амилоидоз

9) Нарушения метаболизма костной ткани (остеопороз)

# Лечение

- Как диагностика, так и лечение воспалительных заболеваний кишечника должно проводиться специалистом гастроэнтерологом или колопроктологом, знакомым с этой патологией.
- Лечение тяжелых атак осуществляют только в специализированном (хирургическом) стационаре.
- Лечение легких форм заболевания должно осуществляться также под наблюдением специалиста.

Лечение болезни Крона строится с учетом активности заболевания и локализации поражения, поэтому расписываются многочисленные схемы лечения.

Как правило, **при низкой активности** заболевания и для поддержания ремиссии достаточно назначения сульфасалазина и препаратов 5-АСК, которые в дозе 3-4 г нередко дают положительный эффект.

**При активном течении** заболевания (обострениях) целесообразно назначение глюкокортикоидов, 40-60 мг преднизолона в сутки. Затем каждую неделю суточная доза преднизолона снижается на 10 мг, пока не составит 10 мг/сут.

Лечение указанной дозой продолжается до достижения ремиссии, после чего доза вновь постепенно уменьшается вплоть до отмены. К сожалению, при длительном применении (более 6-8 недель) глюкокортикоидов развиваются многочисленные побочные эффекты; кроме того, у 36% больных развивается зависимость от глюкокортикоидов.

**При неэффективности** такого лечения (или при развитии зависимости или непереносимости) назначают препараты 2-го ряда. Сообщается о применении при болезни Крона иммунодепрессантов (азатиоприна, циклоспорина, б-меркаптопурина). Доза азатиоприна составляет 50-150 мг в сутки, при этом действие азатиоприна проявляется лишь через 12 недель с начала его применения. Внутривенное введение циклоспорина или пероральное применение высоких доз снижает активность болезни Крона значительно быстрее, но отмена циклоспорина приводит в течение 1 месяца к новым обострениям заболевания. Основными побочными эффектами иммуносупрессивной терапии являются панкреатит, угнетение костномозгового кроветворения, лекарственный гепатит; кроме того, на фоне лечения азатиоприном и б-меркаптопурином отмечено повышение риска развития злокачественных лимфом и других опухолей, а при применении циклоспорина повышается риск развития неходжкинской лимфомы, а также наблюдается нейротоксическое действие. Другой цитостатик, метотрексат, также был опробован при болезни Крона. 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.

Антибиотики широкого спектра действия играют важную роль в лечении гнойных осложнений БК, включая абсцессы и перианальные поражения. Они также могут уменьшать диарею у больных с синдромом избыточного бактериального роста при поражении тонкой кишки. Метронидазол (трихопол) применяется в лечении болезни Крона с 1975 года, он особенно показан больным с перианальными поражениями и, возможно, колитом. Механизм действия метронидазола при болезни Крона не ясен, возможно, какую-то роль играют иммуномодулирующие свойства препарата и способность подавлять анаэробную микрофлору.

При перианальных поражениях трихопол назначают в высоких дозах (10-20 мг/кг в день). Имеется ряд работ, показавших достаточно высокую сравнительную эффективность комбинации метронидазола 1 г/сут и ципрофлоксацина 1 г/сут в лечении активных форм болезни Крона.

В последние несколько лет при неэффективности препаратов 5-АСК и глюкокортикоидов все шире применяется так называемая биологическая терапия болезни Крона, антитела к ФНО-а - инфликсимаб (ремикейд). Препарат вводится внутривенно в дозировке 5 мг/кг веса; однократно - при активной (средне-тяжелая и тяжелая) форме и 3 введения (0, 2, 6 неделя) при свищевой форме. Улучшение наблюдается уже в первые 2-3 дня после введения; максимальный эффект развивается в течение 2 недель, причем длится не менее 12 недель (в среднем около года) после однократного введения. При свищевой форме свищи полностью закрываются в течение 4 недель у 55% больных. По мере развития эффекта постепенно снижают дозу глюкокортикоидов, вплоть до отмены. Терапия ремикейдом хорошо переносится. Перед его применением необходимо проводить пробу Манту; активные инфекции являются основным противопоказанием к применению.

# **Парентеральное и энтеральное питание**

- Парентеральное и энтеральное питание применяются при болезни Крона для устранения дефицита массы тела и отставания в росте, а также при подготовке к операции для улучшения трофологического статуса пациента.**
- Кроме того, парентеральное питание постоянно требуется прооперированным больным после удаления значительных участков кишечника, а также при кишечных осложнениях (например, кишечная непроходимость, токсический мегаколон). Иногда энтеральное и парентеральное питание рассматриваются как первичные методы лечения болезни Крона.**

# Хирургическое лечение

- **Болезнь Крона невозможно излечить при помощи хирургического вмешательства. В связи с этим хирургические методы применяются только для лечения осложнений (кишечная непроходимость, свищи, абсцессы, перфорации, кровотечения), не подлежащих консервативной терапии.**
- **Вторая причина предпочтительности консервативного лечения болезни Крона - необходимость предупреждения синдрома короткой кишки.**
- **Большинство операций, требующих резекции некоторых участков кишечника, инвалидизируют больного.**

Почти все больные болезнью Крона рано или поздно подвергаются хирургическому вмешательству. Частота оперативных вмешательств зависит как от продолжительности заболевания, так и от локализации поражения. Рецидивы болезни Крона после операции возникают достаточно часто. Уже через год воспаление в области анастомоза и прилегающих к нему участков кишечника обнаруживается у 70% больных, через 3 года - более чем у 90% пациентов. Появление после хирургических операций новых рецидивов, в свою очередь требующих новых операций, не является большой редкостью.

В то же время, хирургический способ лечения должен занимать не последнее место в длинной цепочке возможных методов терапии данного заболевания. Решающую роль в определении показаний к операции играют следующие критерии:

- выраженность клинических симптомов
- наличие осложнений
- предшествующие операции
- объем операции и естественные ее последствия
- прогноз течения заболевания после операции и без нее.

Больные с болезнью Крона  
должны находиться на  
диспансерном наблюдении.

# Методы исследования кишечника

