

СИСТЕМНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Михайлова З. Ф.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Михайлова Светлана Федоровна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3019

E-mail: UKonev@rambler.ru

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) неизвестной этиологии, включающие болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются наиболее тяжелыми хроническими заболеваниями кишечного тракта. Их следует рассматривать как системные заболевания с множественной иммунопатией, в связи с чем в сферу интересов клиницистов попадают не только местные осложнения ВЗК, связанные непосредственно с кишечником, но и внекишечные или системные поражения [1].

Хорошо известно, что в некоторых случаях ВЗК дебютируют не типичной кишечной симптоматикой, а именно неспецифическими внекишечными проявлениями. Это создает определенные трудности в их диагностике и в ряде случаев отодвигает сроки установления правильного диагноза на несколько лет, что негативно сказывается на прогнозе заболевания. Кроме того, внекишечные поражения нередко снижают общее качество жизни значительно больше, чем кишечные симптомы [2].

Причина экстракишечных поражений при ВЗК неизвестна. Считается, что все эти осложнения представляют собой аномальные реакции иммунной системы, проявляющиеся выработкой антител к собственным клеточным белкам, развитием гранулематозного воспаления и васкулитов не только в кишечнике, но и в других органах. Кроме того, в формировании патологического воспалительного ответа участвуют чужеродные, в том числе токсические, агенты, поступающие в организм из просвета кишки. Не исключается также метастатическое поражение различных органов [3]. Экспериментальные данные, полученные на HLA-B27 трансгенных крысах, свидетельствуют о важной роли кишечных бактерий в патогенезе внекишечных проявлений ВЗК, в частности артрита [4–6]. Отмечается влияние генетических факторов на патогенез заболевания [7].

Частота внекишечных проявлений ВЗК составляет, по данным разных авторов, 5–55%.

Большинство крупных исследований свидетельствует о большей распространенности внекишечных проявлений при БК по сравнению с ЯК [8]; в то же время отдельные работы демонстрируют примерно одинаковую их частоту [1].

Учитывая, что спектр заболеваний, связанных с ЯК и БК, предполагает участие многих систем и для клиницистов важно знать все их проявления, остановимся на некоторых из них.

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

Кожные проявления отмечаются в 15–20% случаев ВЗК. Чаще всего они представлены узловой эритемой (УЭ) и гангренозной пиодермией (ГП) с наиболее частой локализацией изменений на нижних конечностях [9; 10]. УЭ тесно коррелирует с активностью заболевания кишечника, часто сочетается с периферическим артритом. ГП встречается реже (1–10% случаев) и более распространена при ЯК (5%), чем при БК (1%). Изменения чаще локализуются на голенях и лодыжках, иногда появляются на руках, но могут возникать и в других местах. Имеются описания кожных высыпаний на верхних конечностях, лице и шее у пациентов с БК, которые появлялись во время обострения заболевания или предшествовали появлению кишечных симптомов [11; 12]. Распространенность УЭ при БК выше, чем при ЯК. Обычно она связана с активностью процесса и сочетается с периферическим артритом, в то время как гангренозная пиодермия чаще ассоциирована с увеитом и периферическим артритом [13]. Отмечается хороший эффект кортикостероидов в лечении кожных проявлений ВЗК [14].

Афтозный и ангулярный стоматит являются наиболее частыми повреждениями полости рта при ВЗК и могут развиваться на фоне лечения метотрексатом. Вегетирующий гнойный стоматит,

ассоциированный с ЯК и БК, проявляется пустулезными высыпаниями на слизистой оболочке полости рта, имеющей вид «булыжной мостовой».

Особый интерес вызывают описания метастатических поражений кожи и подкожной клетчатки [16]. Описан случай появления инфильтрата в области левой щеки у 50-летней женщины с болезнью Крона; причем заболевание впервые проявилось внекишечными симптомами — иридоциклитом и остеопорозом, затем были выявлены желчнокаменная и мочекаменная болезни [17].

ПОРАЖЕНИЯ МЫШЦ

Поражение мышц в виде миозита при БК было описано несколькими авторами [18; 19]. При этом в одном из случаев явления орбитального миозита сначала расценивались как гипертиреоидные проявления. Последующее исследование кишечника, подтвердившее болезнь Крона, позволило отнести описанные изменения к внекишечной манифестации заболевания.

ПОРАЖЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ

Артрит, по мнению ряда авторов, является одним из наиболее распространенных системных проявлений ВЗК, встречается в 25% случаев заболевания и нередко поражает самых молодых пациентов [20; 21]. Периферический артрит обычно затрагивает крупные суставы рук и ног, чаще встречается у пациентов с воспалительными заболеваниями толстого кишечника и обычно коррелирует со степенью выраженности колита.

Спондилит проявляется болью и жесткостью в нижней части позвоночника и суставах крестца (сакроилет), чаще отмечается у женщин [21]; его симптомы могут на месяцы или даже годы опережать кишечные симптомы ВЗК. В отличие от периферического артрита спондилит может приводить к ограничению подвижности позвоночника.

Более тяжелая форма спинного артрита, анкилозирующий спондилит (АС), является редким осложнением и встречается в 2–10% случаев ВЗК, чаще при болезни Крона, чем при ЯК. АС может сопровождаться воспалением глаз, поражением легких и сердечных клапанов. Иногда АС предшествует развитию ВЗК. Обычно поражает людей в возрасте до 30 лет, в основном подростков и молодых мужчин. АС проявляется потерей гибкости в нижней части позвоночника, что требует реабилитационной терапии. Но даже при оптимальном лечении у некоторых больных может развиваться «жесткий» позвоночник. Симптомы АС не связаны с распространенностью и локализацией воспалительного процесса [21] и могут продолжаться ухудшаться даже после хирургического удаления толстой кишки.

Нарушения метаболизма костной ткани в виде остеопороза и остеопении являются общими у больных ВЗК [22] и отмечаются в 23–59% случаев. К факторам, способствующим снижению

минеральной плотности костной массы, относятся кортикостероидная терапия, низкая физическая активность, воспалительные цитокины, малые заболевания кишечника или резекция, а также дефицит витамина D. Остеомаляция вызывается дефицитом витамина D и характеризуется накоплением костной ткани, которая не минерализуется надлежащим образом, что в результате приводит к хрупкости костей и предрасполагает к их деформации и псевдофрактурам.

ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ

Офтальмологические проявления отмечают 1,6–4,6% случаев ЯК и в 3,5–6,3% случаев БК. Наиболее распространенными глазными симптомами считаются эписклерит и увеит. Эписклерит характеризуется безболезненной гиперемией склер и конъюнктивы без потери зрения. При увеите больные могут испытывать боль, затуманенное зрение, повышенную чувствительность к свету (светобоязнь) и покраснение глаз. Симптомы увеита обычно исчезают в процессе лечения основного заболевания, но для уменьшения воспаления может потребоваться назначение глазных капель, содержащих стероиды. При отсутствии лечения прогрессирование увеита может привести к частичной или даже полной потере зрения [23]. Увеит и эписклерит могут предшествовать наступлению болезни кишечника, могут возникнуть в связи с ВЗК или появиться после стихания активности процесса [24].

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Наиболее распространенными почечными осложнениями считаются нефролитиаз, обструктивная уропатия и фистулы мочевыводящих путей (4–23%). Распространенность нефролитиаза составляет 7–10%. В большинстве случаев наблюдается образование уратных и оксалатных камней. Почечные камни чаще обнаруживаются у больных с резекцией тощей кишки и длительно болеющих. Обструктивная уропатия у больных ВЗК может иметь вторичный характер по отношению к внешней компрессии мочеточника воспаленными петлями кишечника.

ПОРАЖЕНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Наиболее распространенными гематологическими осложнениями ВЗК являются различного рода анемии, возникающие из-за дефицита железа, витаминов группы В, фолиевой кислоты или в результате аутоиммунного гемолиза. Лейкопения и тромбоцитопения чаще всего являются осложнениями лекарственной терапии, особенно с применением сульфасалазина и иммуносупрессивных препаратов. Лейкоцитоз и тромбоцитоз, как правило, связаны с активным процессом. Имеются данные о гиперфибриногенемии и низком уровне антитромбина при ВЗК [25].

Тромбоэмболия отмечается в 1,3–39% случаев и является одной из основных причин смерти больных. Согласно последним данным [26], она

возникает в результате множественных взаимодействий между приобретенными и генетическими факторами риска. Существуют доказательства нарушений прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности как факторов, предрасполагающих к тромбозу при ВЗК. Состояние гиперкоагуляции проявляется преимущественно легочной эмболией, тромбозом глубоких вен, почечных артерий, сосудов головного мозга, коронарных артерий и венозным тромбозом брыжеечной, портальной и печеночной вен. Венозная тромбоэмболия чаще отмечается у больных старшего возраста и при более тяжелом течении болезни [27]. Однако в последних публикациях [28] сообщается о 17 случаях венозного тромбоза среди больных 14 – 50 лет (средний возраст 32 года), чаще у женщин.

ПОРАЖЕНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Поражения печени наблюдаются примерно у трети больных ЯК и БК, чаще проявляются транзиторным повышением уровня трансаминаз в крови или гепатомегалией. В острой фазе ЯК незначительное повышение сывороточных трансаминаз наблюдается достаточно часто, однако на фоне снижения активности основного заболевания показатели обычно приходят к норме. При сохранении повышенного уровня ферментов следует помнить о возможности развития серьезной гепатобилиарной патологии — первичного склерозирующего холангита (ПСХ), который представляет собой хроническое стенозирующее воспаление внутри- и внепеченочных желчных протоков и встречается приблизительно в 3% случаев ЯК.

ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Больные ВЗК имеют повышенный риск развития острого панкреатита (ОП) и экзокринной недостаточности поджелудочной железы. До сих пор продолжаются дискуссии о причинах развития ОП. Отдельные авторы связывают его возникновение с побочными эффектами лекарственных препаратов или местными структурными осложнениями, не считая ОП внекишечным проявлением ВЗК [29]. Однако некоторые случаи ОП не укладываются в данную концепцию и могут считаться острыми проявлениями хронического заболевания кишечника. Распространенность хронического панкреатита (ХП) при ВЗК довольно высока. В большинстве случаев ХП является клинически невыраженным, хотя в некоторых случаях он может сопровождаться соответствующими симптомами экзокринной недостаточности [30]. Имеются сообщения о снижении сократительной функции желчного пузыря при болезни Крона с локализацией процесса в подвздошной кишке.

ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Поражения нервной системы при ВЗК могут включать цереброваскулярные нарушения, головную

боль, периферическую нейропатию, эпилептические припадки, миопатию и депрессию. При ретроспективном анализе 253 историй болезни A. Elsehety и T. Bertorini [31] сообщают о 19,3% случаев выявления неврологических и нейропсихических осложнений болезни Крона, напрямую связанных с основным заболеванием. Авторы приписывают их развитие аутоиммунному влиянию на мелкие сосуды центральной и периферической нервной системы.

ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Реже в медицинской литературе упоминаются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Имеются сообщения о перикардите и перимиокардите у больных ВЗК, развитии атриовентрикулярной блокады, амилоидоза сердца, дилатационной миокардиопатии и эндомиокардиального фиброза, о наличии васкулита при болезни Крона и артериита Такаясу.

Имеется сообщение о 27-летнем пациенте с установленным диагнозом ЯК, у которого через 2 года от начала заболевания развилась нестабильная стенокардия. Ангиографическое исследование выявило диффузный тромбоз коронарных сосудов, который удалось устранить посредством катетеризации, что помогло избежать развития у молодого человека инфаркта миокарда [32].

ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Бронхолегочные поражения относятся к одним из наименее изученных системных проявлений ВЗК. Они могут быть представлены как изменениями со стороны дыхательных путей — подглоточным стенозом, хроническим бронхитом, бронхиальными нагноениями, бронхоэктазами, — так и интерстициальными изменениями в виде облитерирующего бронхолита с организующейся пневмонией и легочными эозинофильными инфильтратами [33]. Бронхоскопические исследования у больных с патологией верхних дыхательных путей выявляют в ряде случаев сужение трахеи и бронхов, наличие в них выраженного воспаления.

Сведения о частоте функциональных легочных нарушений у больных ВЗК противоречивы: одни считают их достаточно редкими, другие — часто встречающимися, некоторые вообще не находят разницы в величине легочных функциональных тестов у больных ВЗК и здоровых лиц. Чаще всего выявляются снижение диффузионной способности легких и обструкция мелких дыхательных путей [34 – 36]. Ухудшение легочной функции обычно более выражено у больных с активным процессом [37] без существенной разницы для БК и ЯК, а также у пожилых

больных [38]. Следует отметить, что больные ВЗК с функциональными легочными нарушениями чаще всего респираторных жалоб не предъявляют, однако целенаправленный расспрос позволяет их выявить в отдельных случаях [39].

Таким образом, ВЗК являются системными заболеваниями с разнообразной палитрой

внекишечных проявлений, что затрудняет первичную диагностику. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует более раннему установлению диагноза и назначению адекватной терапии, позволяя добиться более стойкой ремиссии и снижения риска развития тяжелых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hitomi S., Atsushi K., Shigeaki N. et al. Extra-intestinal complications of inflammatory bowel disease // J. Nat. Defense Med. College. — 2002. — Vol. 27, № 1. — P. 36–42.
2. Rogler G., Scholmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // Med. Clin. — 2004. — Vol. 99, № 3. — P. 123–130.
3. Парфенов А. И. Энтерология. — М., 2009. — С. 377–381.
4. Lichtman S. N., Wang J., Sartor R. B. et al. Reactivation of arthritis induced by small bowel bacterial overgrowth in rats: role of cytokines, bacteria, and bacterial polymers // Infect. Immun. — 1995. — Vol. 63. — P. 2295, 93, 105.
5. Rath H. C., Herfarth H. H., Ikeda J. S. et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 945–953.
6. Satsangi J., Welsh K. L., Bunce M. et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease // Lancet. — 1996. — Vol. 347. — P. 1212–1217.
7. Williams H., Walker D., Orchard T. R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2008. — Vol. 10, № 6. — P. 597–605.
8. Evans P. E., Pardi D. S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations // Med. Gen. Med. — 2007. — Vol. 9, № 1. — P. 55.
9. Bernstein C. N. Neoplastic and other complications of inflammatory bowel disease // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2000. — Vol. 2, № 6. — P. 451–459.
10. Mert A., Ozaras R., Tabak F. Erythema nodosum: an experience of 10 years // Scand J. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 36, № 6–7. — P. 424–427.
11. Travis S., Innes N., Davies M. G. et al. Sweet's syndrome: an unusual cutaneous feature of Crohn's disease or ulcerative colitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 9, № 7. — P. 715–720.
12. Matheson B. K., Gilbertson E. O., Eichenfield L. F. Vesiculopustular eruption of Crohn's disease // Pediatr. — 1996. — Vol. 13, № 2. — P. 127–130.
13. Yüksel I., Başar O., Ataseven H. et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease // Inflamm. Bowel. Dis. — 2009. — Vol. 15, № 4. — P. 546–550.
14. Gonzales Perales J. L., Tamarit Orti R., Ballester Fayos J. et al. A case of Sweet's syndrome associated with Crohn's disease // Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 20, № 3. — P. 134–137.
15. Brechmann T., Heyer C., Schmieg W. Methotrexate-induced pneumonitis in a woman with Crohn's disease // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2007. — Vol. 132, № 34–35. — P. 1759–1762.
16. Sanguesa O. P., Davis L. S., Gourdin F. W. Metastatic Crohn's disease // South. Med. J. — 1997. — Vol. 90, № 9. — P. 897–900.
17. Парфенов А. И. Болезни илеоцекальной области. — М., 2005. — С. 11–18.
18. Heuss D., Hauser I., Riess R. Atypical inflammatory myopathy associated with Crohn's disease // Clin. Neuropathol. — 1996. — Vol. 15, № 3. — P. 150–154.
19. Durno C. A., Ehrlich R., Taylor R. et al. Keeping an eye on Crohn's disease: Orbital myositis as the presenting symptom // J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 11, № 6. — P. 497–500.
20. Beslek A., Onen F., Birlik M. et al. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease // Rheumatol. Int. — 2008, Dec 10.
21. Rodriguez V. E., Costas P. J., Vazquez M. Prevalence of spondyloarthritis in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease // Ethn. Dis. — 2008. — Vol. 18, № 2, Suppl. 2. — S2-225–229.
22. Bernstein C. N. Neoplastic and other complications of inflammatory bowel disease // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2000. — Vol. 2, № 6. — P. 451–459.
23. Eisner T. Symptoms outside the gi tract in inflammatory // Bowel Disease. — 2008.
24. Agrawal D., Rukkannagari S., Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // Minerva Gastroenterol. Dietol. — 2007. — Vol. 53, № 3. — P. 233–248.
25. Sethy P. K., Dutta U., Aggrawal A. N. Pulmonary and hematological alterations in idiopathic ulcerative colitis // Indian J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 22, № 5. — P. 176–179.
26. Tsiolakidou G., Koutroubakis I. E. Thrombosis and inflammatory bowel disease-the role of genetic risk factors // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 28. — P. 4440–4444.
27. Sonoda K., Ikeda S., Mizuta Y. et al. Evaluation of venous thromboembolism and coagulation-fibrinolysis markers in Japanese patients with inflammatory bowel disease // J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39, № 10. — P. 948–954.
28. Tabibian J. H., Roth B. E. Local thrombolysis: A newer approach to treating inflammatory bowel disease-related thromboembolism // J. Clin. Gastroenterol. — 2009, Feb 25.
29. Herrlinger K. R., Stange E. F. The pancreas and inflammatory bowel diseases // Int. J. Pancreatol. — 2000. — Vol. 27, № 3. — P. 171–179.
30. Barthet M., Lesavre N., Desplats S. et al. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease // Pancreatol. — 2006. — Vol. 6, № 5. — P. 464–471.
31. Elsehety A., Bertorini T. Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease // South. Med. J. — 1997. — Vol. 90, № 6. — P. 606–610.
32. Rellecke P., Strauer B. E. Chronic inflammatory bowel disease and cardiovascular complications // Med. Klin. (Munich). — 2006. — Vol. 101, Suppl. 1. — P. 56–60.
33. Camus P., Piard F., Ashcroft T. et al. The lung in inflammatory bowel disease // Medicine (Baltimore). — 1993. — Vol. 72, № 3. — P. 151–183.
34. Marvisi M., Fornasari G. Is the lung a target organ in inflammatory bowel disease? // Recent Prog. Med. — 2001. — Vol. 92, № 12. — P. 774–777.
35. Marvisi M., Bassi E., Civardi G. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease // Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy. — 2004. — Vol. 3, № 4. — P. 437–439.
36. Михайлова З. Ф. Функция внешнего дыхания у больных с воспалительными заболеваниями кишечника // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2009. — № 5. — С. 13–16.
37. Herrlinger K. P., Noftz M. K., Dalhoff K. et al. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, № 2. — P. 377–381.
38. Михайлова З. Ф. Функция внешнего дыхания при воспалительных заболеваниях кишечника у пожилых больных в сравнении с более молодым контингентом // Клин. геронтол. — 2009. — Т. 15, № 8–9. — С. 53.
39. Михайлова З. Ф., Ручкина И. Н. Легочные функциональные тесты у пожилых больных язвенным колитом и болезнью Крона // Вестник С.-Петербургской медакадемии им. И. И. Мечникова. — 2009. — Т. 2/1. — С. 272.