

Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона толстой кишки – одно заболевание?

В.Л.Ривкин^{✉1}, Л.Л.Капуллер²

¹ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 62;

²ФГБУ Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих Минздрава России. 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2

Обсуждаются спорные и нерешенные вопросы сходства и различия клиники и морфологии двух основных форм неинфекционных диффузных поражений кишечника – неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Многими исследователями, в том числе авторами, высказана и подтверждается идея, что эти заболевания по сути две разные формы одного неспецифического воспаления толстой кишки.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, регионарный энтерит, недифференцированный колит.

✉ rivkin@cell.ru

Для цитирования: Ривкин ВЛ, Капуллер ЛЛ. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона толстой кишки – одно заболевание? *Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.).* 2015; 1: 29–32.

Are nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease of the large intestine the same disease?

V.L.Rivkin^{✉1}, L.L.Kapuller²

¹The Center of Endosurgery and Lithotripsy. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 62;

²A.N.Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123423, Russian Federation, Moscow, ul. Saliama Adilia, d. 2

This article deals with the discussion of the disputable and unresolved questions of the similarities and differences between the morphology and aspect of disease of two main forms of non-communicable diffuse enteropathy such as nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease. Many researchers, including the authors, express and confirm the idea that these diseases are in fact two different forms of nonspecific inflammatory bowel disease.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, regional enteritis, indeterminate colitis.

✉ rivkin@cell.ru

For citation: Rivkin V.L., Kapuller L.L. Are nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease of the large intestine the same disease? *Consilium Medicum. Gastroenterology. (Suppl.).* 2015; 1: 29–32.

Среди неинфекционных (неспецифических) воспалительных болезней кишечника выделяют две наиболее тяжелые нозологии – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) толстой кишки. Клиническая картина этих двух диффузных поражений толстой кишки очень схожа, она складывается из нелокализованных болей в животе, поносов с кровью и слизью, анемии, общего истощения. В тяжелых случаях возникают фебрильная лихорадка, тахикардия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом формулы до незрелых форм, токсическая зернистость нейтрофилов, повышение уровня С-реактивного белка, и эти главные симптомы отличаются только частотой и тяжестью проявления. Примесь крови в стуле от прожилок до профузных кровотечений имеет место почти у всех пациентов с 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 (например, язвенном проктосигмоидите) 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 более типичны для БК, но и при ЯК они эпизодически возникают, обычно при дефекации. Что касается патоморфологии, то и здесь с самого начала возникли трудности дифференцировки обоих процессов. Обычно патологоанатомы выделяют язвенное поражение всей толстой кишки при ЯК и гранулематозно-язвенное поражение илеоцекального отдела кишечника (регионарный энтерит) при БК. Однако второй тип воспаления все чаще описывают не только в илеоцекальной зоне, но и в разных отделах толстой и прямой кишки, так что по распространенно-

сти процесса ЯК и БК сравнимы. Первые фундаментальные исследования в этом плане были выполнены в проктологическом госпитале в Лондоне (H.Lockhart-Mummery, V.Morson); табл. 1, 2 [21]

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

Как видим, различия в основном количественные, и A.Price предложил в 1978 г. [26] термин «недифференцированный» (indeterminate) колит, который после изучения морфологии удаленной толстой кишки можно было отнести примерно к 10% больных. Этот термин мало что дает клиницисту, но эндоскопистам и рентгенологам приходится употреблять его все чаще, ибо макроморфология ЯК и БК при колоноскопии и ирригоскопии трудно различима. Специальная рабочая группа гастроэнтерологов на конгрессе в Монреале в 2005 г. (M.Silverberg и соавт.) [27] рекомендует применять этот термин только по полным морфологическим данным, а по биопсии в спорных случаях лучше говорить об IBDU (colonic IBD-type, «неклассифицированный тип воспалительной болезни толстой кишки»). Проблема занимает все большее внимание специалистов. Наиболее подробно она освещена G.Adler (табл. 3) [12]

Как видно из табл. 3, различия есть, но автор указывает, что поставить точный диагноз удается лишь при динамическом наблюдении. К примеру, диагноз БК ставили при отсутствии язвенного проктита, но у 27% лиц с диагнозом БК поражение прямой кишки было. Второе: ранее считавшееся почти патогномичным для БК поражение терминального отдела подвздошной кишки – регионарный илеит – встретился у 10–36% пациентов с ЯК. Очень важны дальнейшие рассуждения G.Adler о том, что в настоящее время специ-

ЯК	БК
Поражение толстой кишки непрерывное	Может прерываться
Прямая кишка поражается всегда	Примерно в 1/2 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

ЯК	БК
Воспалительная инфильтрация преимущественно в слизистой оболочке	Трансмуральная воспалительная инфильтрация
Значительное полнокровие, но отек небольшой	Полнокровие нерезкое, но отек выраженный
Очаговая лимфоидная гиперплазия в слизистой оболочке	Во всех слоях
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

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

фических методов для дифференцировки этих двух болезней нет. У 15% лиц с БК первоначально ставится диагноз ЯК, и однозначно разграничить их невозможно, нет лабораторных или микробиологических признаков, которые встречались бы при БК и отсутствовали при ЯК, а эндоскопическая картина при тяжелых формах ЯК и БК может быть идентична таковой даже при инфекционных колитах. Особенно важны морфологические наблюдения автора. При БК 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 ЯК нередок прерывистый, скачкообразный характер воспаления, свойственный БК. В общем все гистологические изменения, включая гранулемы и абсцессы крипт, отмечаются, хотя и с разной частотой и выраженностью, как при ЯК, так и при БК. Одну из лучших, на наш взгляд, схем сходства ЯК и БК приводит S.Nivatvongs (1987 г.) [24]. Менее убедительны данные Ch.Schlenker и соавт. [28], но и они указывают на трудности дифференцировки ЯК и БК. Эти трудности настолько значимы, что в последнее время термин «indeterminate colitis» употребляется все чаще (P.McIntyre и соавт., 1995; W.Rudolph и соавт., 2002) [22]. Многие специалисты, описывая клинику и морфологию ЯК и БК, признают их принципиальную идентичность, но пока не решаются говорить о двух вариантах одной бо-

лезни, и впоследствии в работах, посвященных изучению воспалительных болезней кишечника, общие черты ЯК и БК подчеркиваются постоянно как клиницистами, так и морфологами (М.Х.Левитан, Л.Л.Капуллер, 1982; А.Ю.Барановский, О.Б.Щукина, 2006; В.Л.Ривкин, Л.Л.Капуллер, Е.А.Белоусова, 2011; G.Adler, 1996; V.Karif, 2007; S.Targan и соавт., 2010) [3, 7, 9, 12, 20, 31]. Этиология ЯК и БК неизвестна. Учитывая частые кишечные кровотечения при этих колитах, в свое время встал вопрос о возможных первичных расстройствах гемокоагуляции. M.Grisham и соавт. [19] приводят гипотезу, высказанную более 30 лет назад о ведущей роли кишечной гиперемии в этиологии острых ЯК и БК, и нормализации, и снижении васкуляризации при переходе этих процессов в хроническую стадию. Последующие исследования показали, что гемокоагуляционные сдвиги вторичны и связаны с повторными кровотечениями (D.Novotny и соавт., 1992) [25]. Изучались и генетические аспекты: в 1966 г. J-F.Colombel и соавт. [17] сообщили о 72 семьях, в которых было 2 (55 семей) случая БК, 3 случая ЯК и более у кровных родственников. Намного реже семейное поражение при ЯК. Время от времени появляются сообщения об обнаружении генов БК, 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 варианта воспаления толстой кишки. Бактериальные, аутоиммунные или другие антигены, повреждающие эти механизмы, также не идентифицированы, но не-

Рис. 1. ЯК, подтвержденный гистологическим исследованием. В левой части препарата длинные продольные язвы. На отдельных участках картина «бульжной мостовой».



Рис. 2. ЯК, левостороннее поражение. Слизистая оболочка восходящей кишки не поражена. В слепой кишке несколько крупных язв.



Рис. 3. БК. В слизистой оболочке клетка Пирогова–Ланганса, рядом с гигантской клеткой инородного тела. ×200. Окраска гематоксин-эозином.

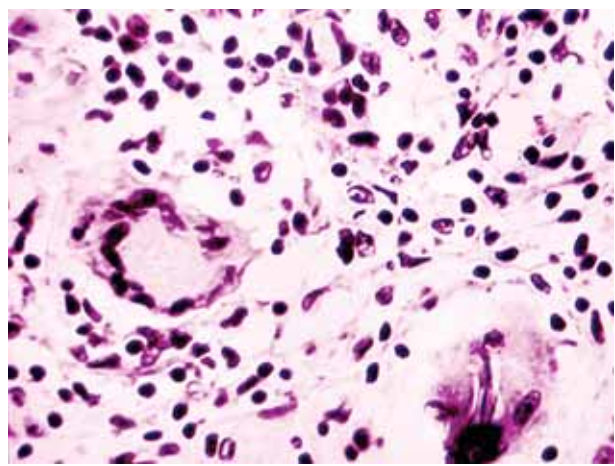
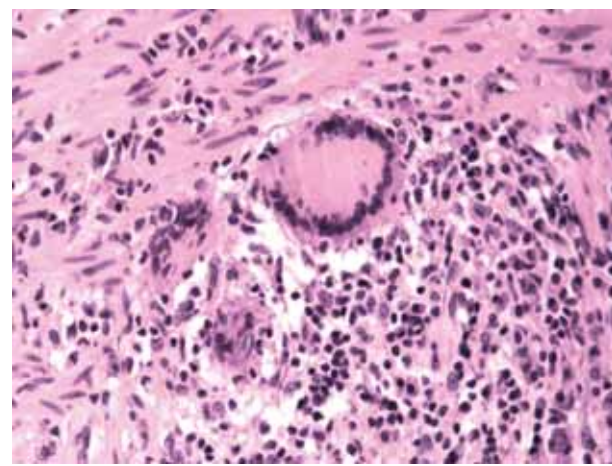


Рис. 4. Хронический парапроктит. В воспалительном инфильтрате гигантские клетки инородных тел, одна из них имеет форму клетки Пирогова–Ланганса. ×200. Окраска гематоксин-эозином.



специфическое воспаление стенки толстой кишки не исключается (S.Schreiber; другие авторы) [29], 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 терапии ЯК и БК (H.Dalton, D.Jewel) [18]. При хроническом течении ЯК на месте ишемических некрозов развиваются очаги соединительной ткани. Продольные длинные язвы, наблюдаемые при ЯК и БК, вероятно, ишемической природы, появляются из-за длительного сокращения тений сдавлением вен.

Наш собственный 30-летний опыт наблюдения клиники и лечения пациентов с БК и ЯК и изучение морфологических изменений в удаленной у этих больных толстой кишке позволяют поддержать идею о единстве данных двух неспецифических воспалений толстой кишки. Это основывается на нескольких фактах, становящихся в последние годы все более очевидными.

1. Один из признаков БК, ранее считавшийся почти патогномоничным, – продольные и поперечные глубокие щелевидные язвы, придающие слизистой оболочке вид «бульжной мостовой». Этот феномен мы обнаруживаем и при ЯК (рис. 1), что 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.

Нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке при ЯК сопровождаются значительным полнокровием

капилляров с набуханием ядер эндотелия капилляров и мелких вен. В части случаев наблюдается развитие вторичного эндофлебита с возникновением тромбов в единичных венах. Изредка возникает тромбоз глубоких вен голени с эмболией легочных артерий. Очень редко во время вскрытия наблюдалась тромбоэмболия в системе воротной вены. При развитии обширных глубоких язв слизистой оболочки разрушаются сосуды подслизистого сплетения и его возвратные веточки, питающие циркулярный мышечный слой. Нарушение микроциркуляции подтверждается наличием дистрофических или некротических изменений миоцитов. Крупные трансмуральные ишемические некрозы наблюдаются в зоне токсической дилатации.

2. Важнейший признак ЯК – обязательное поражение прямой кишки и непрерывное проксимальное распространение воспаления на ободочную кишку – не подтверждается. Мы постоянно наблюдаем лиц с ЯК, у которых прямая кишка не поражена и воспаление ободочной кишки не непрерывное, а чередуется с микроскопически непораженными участками слизистой оболочки, что характерно для БК (рис. 2).

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

4. Важным считается глубина воспаления, которая при ЯК ограничена пределами слизистой оболочки, а при БК имеет трансмуральный характер. Этот признак

не патогномоничен, при ЯК нередко можно видеть трансмуральное воспаление кишечной стенки.

5. Почти специфичным гистологическим признаком БК считаются саркоидные гранулемы в стенке толстой кишки, но такие своеобразные скопления клеток определяются при любой гранулематозной болезни, и мы это наблюдали при ЯК. Сравнительное морфологическое изучение тканей кишечной стенки при таких хронических заболеваниях толстой кишки, как БК, ЯК и свищи прямой кишки, позволяет считать формирующиеся гигантских клеток инородных тел и их гранулем, а также гранулем саркоидного типа неспецифическими (рис. 3, 4).

Расположение и распространение гранулем по слоям кишечной стенки свидетельствует о том, что антигенные частицы проникают в нее из просвета кишки при повреждениях слизистой оболочки, о чем свидетельствует наличие гранулем и гигантских клеток в дне язв. Их распространение по слоям кишечной стенки и за ее пределы обусловлено миграцией инородных агентов по лимфатическим сосудам и значительно реже по мелким венам. Разнообразные по форме и строению инородные включения в цитоплазме гигантских клеток свидетельствуют о том, что в содержимом кишечника присутствуют многочисленные частицы с разными антигенными свойствами, вызывающие унифицированную морфологическую реакцию тканей кишечной стенки. Это значительно затрудняет микроскопическую дифференциальную диагностику БК и ЯК, а в части случаев делает ее невозможной.

Таким образом, многолетние наблюдения клиники и течения ЯК и БК, и главное – исследование морфологии обоих процессов дают возможность предполагать, что это единое неспецифическое язвенное поражение толстой кишки, а не сочетание двух разных форм воспаления. 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 известен и даже превалирует. Высказываемая многими авторами и подтверждающаяся нашими исследованиями концепция о единстве ЯК и БК правомочна. Разница в клинике и морфологии этих вариантов ЯК связана с разнообразной реактивностью организма, с его пока еще плохо изученными иммунологическим статусом и состоянием.

Литература/References

1. Аминов А.М. Руководство по проктологии. В 4 т. Куйбышев. 1965–1979. / Aminev A.M. *Rukovodstvo po proktologii. V 4 t. Kuibyshev. 1965–1979. [in Russian]*
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998. / Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. *Morfologicheskaya diagnostika boleznei zheludka i kishechnika. M., 1998. [in Russian]*
3. Барановский А.Ю., Щужина О.Е. Некоторые аспекты патоморфологии болезни Крона. В сб.: Проблемы проктологии. М., 2006; с. 487–91. / Baranovskii A.Yu. *Sbchukina O.E. Nekotorye aspekty patomorfologii bolezni Krona. V sb.: Problemy proktologii. M., 2006; s. 487–91. [in Russian]*
4. Залит Н.Ю. Проблема рака ободочной кишки на рубеже третьего тысячелетия. Сб. Актуальные проблемы колопроктологии. Самара, 2003; с. 233–4. / Zalit N.Yu. *Problema raka obodochnoi kishki na rubezhe tret'ego tysiacheletia. Sb. Aktual'nye problemy koloproktologii. Samara, 2003; s. 233–4. [in Russian]*
5. Капуллер Л.Л., Конович Е.А. Неспецифическое гранулематозное воспаление при болезни Крона. *Арх. патологии. 2012; 5: 53–60. [in Russian]*
6. Капуллер Л.Л., Румянцев В.Г. Роль сосудистых расстройств в патогенезе язвенного колита и его осложнений. *Арх. патологии. 2010; 3: 540–59. [in Russian]*
7. Левитан М.Х., Капуллер Л.Л. Болезнь Крона. М., 1982. / Levitan M.Kh., Kapuller L.L. *Bolezn' Krona. M., 1982. [in Russian]*
8. Ривкин В.Л., Файн С.Н., Бронштейн А.С., Ан В.К. Руководство по колопроктологии. М., 2004; с. 204–38. / Rivkin V.L., Fain S.N., Bronshtein A.S., An V.K. *Rukovodstvo po koloproktologii. M., 2004; s. 204–38. [in Russian]*
9. Ривкин В.Л., Капуллер Л.Л., Белоусова Е.А. Колопроктология. М., 2011; с. 202–26. / Rivkin V.L., Kapuller L.L., Belousova E.A. *Koloproktologiya. M., 2011; s. 202–26. [in Russian]*
10. Рыжих А.Н. Хирургия прямой кишки. М., 1956. / Ryzhikh A.N. *Khirurgiya priamoj kishki. M., 1956. [in Russian]*
11. Юхвидова Ж.М., Левитан М.Х. Неспецифический язвенный колит. М., 1969. / Yuhvidova Zh.M., Levitan M.Kh. *Nespetsificheskii yazvennyi kolit. M., 1969. [in Russian]*
12. Adler G. *Morbus Crohn – Colitis ulcerosa. Berlin: Springer-Verlag, 1996.*
13. Ali UA, Martin ST, Rao AD. Impact of Preoperative Immunosuppressive Agents on Postoperative Outcomes in Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum 2015; 57 (1): 121–9.*
14. Bukhbhandani J, Polites SF, Wagie AE. More National Trends for Restorative Proctocolectomy for Chronic Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum 2015; 57 (2): 345–50. Purchase Access.*
15. Bukhbhandani J, Polites SF, Wagie AE et al. *Less. Dis Colon Rectum 2015; 58 (2): 199–204.*
16. Bing XIA et al. *Inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol 1998; 4: 446–58.*
17. Colombel J-F et al. *Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. Gastroenterology 1966; 3: 604–7.*
18. Dalton HR, Jewel DR. *The Immunology of Inflammatory Bowel Disease. In: Inflammatory Bowel Disease. N-Y, 1992.*
19. Grisham MB et al. *The Role of the Vasculature in Chronic Intestinal Inflammation. In: Inflammatory Bowel Disease. Ed. by SR.Targan et al. UK: Wiley-Blackwell, 2010; 11: 157–70.*
20. Kariv J. *Indeterminate colitis. Tel Aviv, 2007.*
21. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. *Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its distinction from Ulcerative Colitis. Gut 1960; 1: 87–93.*
22. McIntyre PB et al. *Indeterminate colitis. Dis Colon Rectum 1995; 38: 51–4.*
23. Morson BC, Dawson IMP. *Gastrointestinal pathology. Oxford, London, 1972.*
24. Nivatwongs S. *In: Basic Surgical Practice. Philadelphia, 1987; p. 325–43.*
25. Novotny DA et al. *Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 1992; 35: 193–6.*
26. Price AB. *Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease: colitis indeterminate. J Clin Pathol 1978; 31: 567–77.*
27. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. *Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005, 19 (Suppl.A): 5–36.*
28. Schlenker Ch, Eng SC, Surawicz ChM. *Consideration in the Differential Diagnosis of Colitis. In: Inflammatory Bowel Disease. Ed. by SR.Targan et al. UK, 2010; 21: 292–302.*
29. Schreiber S. *Aspects of Immunology of IBD. Nantes 1997.*
30. Telakis E, Tsironi E. *Indeterminate colitis. Ann Gastroenterol 2008; 21: 173–9.*
31. Targan SR, Shanagan F, Karp LC (ed-s). *Inflammatory Bowel Disease. UK: Wiley-Blackwell, 2010.*

Сведения об авторах

Ривкин Владимир Львович – проф., д-р мед. наук, науч. консультант ЗАО ЦЭЛТ, почетный член Международной академии проктологии. E-mail: rivkin@celt.ru

Капуллер Леонард Леонидович – проф., д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ ГНЦК им. А.Н.Рыжих