

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Под редакцией
академика РАН А.И. Мартынова,
члена-корреспондента РАН Ж.Д. Кобалава,
профессора С.В. Моисеева

УЧЕБНИК

4-е издание, переработанное

ТОМ
II



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	9
ЧАСТЬ IV. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ	13
Глава 31. Заболевания пищевода	15
31.1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	15
31.2. Пищевод Барретта	26
31.3. Эзофагиты	28
31.4. Ахалазия кардии	33
31.5. Опухоли пищевода	36
Глава 32. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки	40
32.1. Хронический гастрит	40
32.2. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	54
32.3. Рак желудка	70
32.4. Функциональная диспепсия	84
32.5. Диагностический поиск при синдроме желудочной диспепсии	89
Глава 33. Заболевания тонкой и толстой кишки	94
33.1. Целиакия	94
33.2. Дисахаридазная недостаточность	99
33.3. Болезнь Уиппла	101
33.4. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке	103
33.5. Синдром нарушенного всасывания	105
33.6. Диарея	109
33.7. Болезнь Крона	112
33.8. Язвенный колит	119
33.9. Дивертикулярная болезнь толстой кишки	125
33.10. Псевдомембранозный колит	130
33.11. Рак толстой кишки	130
33.12. Синдром раздраженного кишечника	134
33.13. Диагностический поиск при синдроме кишечной диспепсии	142
Глава 34. Заболевания печени, желчного пузыря и поджелудочной железы	145
34.1. Хронический гепатит	145
34.2. Хронический вирусный гепатит	146
34.3. Аутоиммунный гепатит	151
34.4. Алкогольная болезнь печени	153
34.5. Неалкогольная жировая болезнь печени	160
34.6. Первичный билиарный холангит	165

34.7. Первичный склерозирующий холангит	166
34.8. Болезнь Вильсона—Коновалова	168
34.9. Наследственный гемохроматоз.	170
34.10. Лекарственные поражения печени	172
34.11. Цирроз печени.	173
34.12. Печеночная недостаточность	176
34.13. Злокачественные опухоли печени	178
34.14. Хронический холецистит.	179
34.15. Дискинезии желчевыводящих путей	184
34.16. Желчнокаменная болезнь	188
34.17. Хронический панкреатит.	195
ЧАСТЬ V. РЕВМАТОЛОГИЯ	201
Глава 35. Ревматоидный артрит.	203
Глава 36. Системная красная волчанка	232
Глава 37. Антифосфолипидный синдром	251
Глава 38. Системная склеродермия.	261
Глава 39. Идиопатические воспалительные миопатии	274
Глава 40. Синдром Шегрена.	285
Глава 41. Спондилоартриты	293
41.1. Реактивные артриты	302
Глава 42. Псориатический артрит	306
Глава 43. Остеоартроз	313
Глава 44. Системные васкулиты	320
44.1. Артериит Такаясу	321
44.2. Гигантоклеточный артериит	326
44.3. Узелковый полиартериит.	330
44.4. Облитерирующий тромбангиит	335
44.5. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	339
44.6. Микроскопический полиангиит	345
44.7. IgA-васкулит (Болезнь Шенлейна—Геноха)	348
Глава 45. Подагра	353
Глава 46. Остеопороз	362
ЧАСТЬ VI. ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ	369
Глава 47. Нормальный гемопоэз	371
Глава 48. Анемии	379
48.1. Железодефицитные анемии	379

48.2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК (мегалобластные)	382
48.3. Гемолитические анемии	386
48.4. Талассемии.	397
48.5. Апластические анемии.	399
48.6. Парциальная красноклеточная аплазия	402
48.7. Порфирии.	403
Глава 49. Опухоли системы крови.	406
49.1. Острые лейкозы.	406
49.2. Миелодиспластический синдром.	420
49.3. Хронические лейкозы.	427
49.4. Лимфомы и хронические лимфолейкозы.	434
49.5. Инфекционный мононуклеоз.	453
Глава 50. Геморрагические состояния	455
50.1. Тромбоцитопении.	456
50.2. Тромбоцитопатии	460
50.3. Коагулопатии.	462
 ЧАСТЬ VII. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ И НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА.	 471
Глава 51. Сахарный диабет	473
Глава 52. Ожирение	522
Глава 53. Заболевания щитовидной железы	534
Глава 54. Болезни гипофиза и гипоталамо-гипофизарной области	566
Глава 55. Заболевания коры надпочечников.	583
Глава 56. Феохромоцитома.	602
Глава 57. Заболевания паращитовидных желез и другие гипо- и гиперкальциемические состояния	605
 ЧАСТЬ VIII. НЕКОТОРЫЕ НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ И ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ	 631
Глава 58. Коматозные состояния	633
Глава 59. Смерть мозга	647
Глава 60. Шок и коллапс.	650
Глава 61. Острая дыхательная недостаточность	650
Глава 62. Отек легких.	650
Глава 63. Общая токсикология	651

Глава 64. Частная токсикология	655
64.1. Отравление этанолом	655
64.2. Отравление суррогатами алкоголя	662
64.3. Отравление веществами прижигающего действия	667
64.4. Отравление наркотическими анальгетиками	671
64.5. Отравление снотворными средствами и транквилизаторами	673
64.6. Отравление фосфорорганическими и карбаматными соединениями	676
64.7. Отравление оксидом углерода	683
 Предметный указатель	 686

Глава 33

ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

33.1. ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия (глютеночувствительная энтеропатия) — иммуноопосредованное, системное заболевание; характеризуется мальабсорбцией вследствие воспалительного повреждения слизистой оболочки тонкой кишки, пусковым фактором которого выступает потребление с пищей пшеничного глютена или родственных белков ржи, ячменя людьми с наследственной предрасположенностью к этому заболеванию.

Эпидемиология

Целиакия возникает в любом возрасте. Заболеваемость составляет 1:100–1:250. Развивается у 10% родственников первой степени родства и у 70% однояйцевых близнецов.

Этиология и патогенез

Доказана генетическая предрасположенность к целиакии: у $\geq 97\%$ больных целиакией выявляют Ag человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigen — HLA)-DQ2 и HLA-DQ8.

Развитие проявлений заболевания зависит от поступления с пищей глютена. Аглютеновая диета приводит к клиническому улучшению, нарушение диеты — к рецидиву целиакии со всеми клиническими и морфологическими признаками.

Расщепление ферментами желудка и ПЖ алкоголь-растворимого компонента глютена α -глиадина ведет к образованию стабильного белка, состоящего из 33 аминокислотных остатков и обладающего иммуногенной активностью. Этот белок устойчив к ферментам щеточной каемки, что обеспечивает его всасывание в неизменном виде. Тканевая трансклутаминаза дезаминирует белковые эпитопы. При этом положительно заряженный глутамин трансформируется в глутамат с отрицательным зарядом, что позволяет дезаминированному белку вступать в контакт с положительно заряженными структурами полостей молекул HLA-DQ2 или HLA-DQ8.

Кластеры дифференцировки (cluster of differentiation) CD4⁺-Т-лимфоциты опознают дезаминированные эпитопы, что вызывает повышенную про-

дукцию цитокинов, провоцирующих иммунное повреждение с развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с выраженным укорочением ворсинок и значительным удлинением крипт, обильной инфильтрацией собственной пластинки CD4⁺-Т-лимфоцитами и поверхностного эпителия CD8⁺-Т-лимфоцитами. В криптах ускорено новообразование клеток, в результате на поверхности ворсинок появляются незрелые энтероциты, не способные к выполнению своих специфических функций всасывания и мембранного пищеварения. Уменьшение всасывательной поверхности кишки из-за атрофии ворсинок и замещения зрелых энтероцитов малодифференцированными приводит к нарушению абсорбции.

Еще одним возможным механизмом, предположительно необходимым для развития как кишечных, так и системных проявлений целиакии, считают выработку аутоантител к тканевой трансглутаминазе.

Полученные в последние годы новые данные о патогенезе целиакии свидетельствуют об изменениях в комплексном процессе защиты организма. При целиакии нарушена регуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа. В слизистой оболочке тонкой кишки в ответ на прямое токсическое воздействие глютена начинает преобладать трансформация межэпителиальных Т-лимфоцитов в естественные киллеры, изменяется фенотип энтероцитов и активируются дендритные клетки, усиливается продукция ИЛ-15, который повышает распознавание белковых молекул. Развитие адаптивного ответа связано с Ag-специфической активацией Т-лимфоцитов, провоспалительными цитокинами, повреждающими эпителиоциты слизистой оболочки кишки; стимулируются В-лимфоциты к выработке специфических АТ: к глиадину, тканевой трансглутаминазе, деамидированным пептидам глиадина, структурам тонкой кишки (кальретикулину, эндомиозию). АТ различной специфичности из ткани и локальных иммунных органов попадают в системную циркуляцию и выявляются в сыворотке крови при иммунологических исследованиях. Согласно современным представлениям, целиакию можно считать мультифакторным заболеванием, при котором наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена определенное значение имеют средовые факторы: их роль в развитии заболевания требует дальнейшего изучения.

Клиническая картина

Клиническая картина энтеропатии при целиакии идентична проявлениям мальабсорбции, выраженность которой четко отражает степень поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Малосимптомное субклиническое течение заболевания наблюдают значительно чаще, чем типичную целиакию с тяжелой мальабсорбцией.

Классическая картина заболевания характеризуется вздутием живота, диареей, потерей массы тела, задержкой развития, которые появляются у новорожденных при добавлении в детский рацион каш. Дети с нелеченой целиакией отстают в росте, массе тела, половом созревании, у них могут развиваться железо- и фолиеводефицитная анемия, рахит.

У взрослых наиболее типичным проявлением болезни выступает железо-дефицитная анемия. Симптомы мальабсорбции могут быть спровоцированы беременностью, инфекционным гастроэнтеритом, оперативным вмешательством на брюшной полости.

Другие проявления заболевания включают B_{12} -дефицитную анемию, остеопороз (ОП), коагулопатию, афтозный стоматит, бесплодие и выкидыши, гипертрансаминаземия, стеатоз печени, гипоспленизм, внешнесекреторную недостаточность ПЖ, психические и неврологические нарушения.

Герпетиформный дерматит с наличием в коже линейных депозитов IgA в 100% случаев связан с целиакией и излечивается при соблюдении аглютеновой диеты.

При целиакии в 10 раз чаще, чем в общей популяции, развиваются аутоиммунные заболевания. Среди них СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, синдром Шегрена (СШ), системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, IgA-нефропатия, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, фиброзирующий альвеолит, аутоиммунная периферическая невропатия, мозжечковая атаксия, эпилепсия.

Риск развития злокачественных опухолей при целиакии, в первую очередь лимфом, а также аденокарцином ЖКТ, в 100–200 раз выше, чем в общей популяции. Соблюдение аглютеновой диеты снижает риск развития аутоиммунных и онкологических заболеваний, связанных с целиакией.

Диагностика

Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и присутствия в геноипе типичных аллелей.

Эндоскопическую биопсию дистальных отделов ДПК с последующим гистологическим исследованием проводят при типичной картине заболевания или характерных проявлениях (например, железодефицитной анемии, ОП) в группах риска (родственники первой степени родства, ассоциированные аутоиммунные заболевания), при положительных результатах серологических тестов, а также при эндоскопических исследованиях, назначенных по другому поводу. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭФГДС необходимо произвести забор не менее 4 биоптатов (2 — из средней, 2 — из дистальной части ДПК), а лучше — 5. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможно с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения иммерсионной техники визуализации ворсинок слизистой — конфокальной эндоскопии.

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют три типа повреждений слизистой оболочки тонкой кишки: 1-й тип — инфильтративный, 2-й тип — гиперпластический, 3-й тип — деструктивный.

Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3А–С (табл. 33.1) является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания. При первичной диагностике уменьшение высоты ворсин, углубление крипт и увеличение содержания межэпителиальных лимфоцитов — равные по значимости критерии. В условиях соблюдения аглютеновой диеты соотношение ворсина/крипта характеризуется более выраженной положительной динамикой, тогда как количество межэпителиальных лимфоцитов довольно долго остается повышенным.

Таблица 33.1. Гистологическая классификация целиакии

Параметр	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3А	Тип 3В	Тип 3С
Межэпителиальные лимфоциты	<25	>25	>25	>25	>25	>25
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсинки	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствует

Серологические тесты на целиакию позволяют обосновать показания к биопсии, провести обследование на целиакию в группах риска, оценить эффективность аглютеновой диеты, контролировать ее соблюдение. Они включают определение АТ:

- ▶ антиглиадиновых;
- ▶ антиретикулиновых;
- ▶ антиэндомизимальных;
- ▶ антитрансглутаминазных.

Тесты на антиэндомизимальные и антитрансглутаминазные АТ обладают высокими чувствительностью и специфичностью, что позволяет использовать их для скрининга целиакии.

В настоящее время АТ к глиадину для диагностики целиакии не используются, так как они выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и при пищевой аллергии. Однако содержание этих АТ значительно уменьшается при соблюдении диеты без глютена в течение 4–6 нед, что позволяет рекомендовать их для оценки эффективности лечения. Соблюдение аглютеновой диеты приводит сначала к снижению, а затем к отрицательным результатам серологических тестов.

В сомнительных случаях показано HLA-типирование. Поскольку у большинства больных выявляют Аг HLA-DQ2 или HLA-DQ8, при отсутствии этих гаплотипов диагноз целиакии маловероятен.

Для постановки диагноза целиакии положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов кишки [с подсчетом количества межэпителиальных лимфоцитов (25 на 100)].

Серонегативная целиакия. Диагноз серонегативной целиакии может быть установлен по результатам тщательного дообследования. Так, при гипо-

гаммаглобулинемии анти-тТГ могут не образовываться даже при наличии клинических и морфологических изменений, характерных для целиакии. Серонегативная целиакия встречается в 6–22% случаев. В случаях серонегативных тестов анти-тТГ, анти-ЕМА и анти-ДПГ могут быть не выявлены, но при наличии явных клинических симптомов и подозрении на целиакию рекомендуется выполнять биопсию тонкой кишки и генетический тест на HLA-DQ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими заболеваниями, вызывающими мальабсорбцию, а также с другими причинами очаговой атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки:

- ▶ инфекционным энтеритом;
- ▶ лямблиозом;
- ▶ тропической спру;
- ▶ радиационной и ВИЧ-энтеропатией;
- ▶ синдромом избыточного роста бактерий;
- ▶ аллергией на белки молока и сои;
- ▶ гипогаммаглобулинемией;
- ▶ болезнью Уиппла;
- ▶ лимфомой.

Лечение

Больным пожизненно назначают строгую аглютеновую диету с исключением продуктов, содержащих пшеницу, рожь и ячмень. На начальном этапе лечения из рациона исключают также продукты, содержащие овес (они могут содержать примесь токсичных злаков), и молочные продукты (при целиакии часто развивается вторичная лактазная недостаточность). Проводят коррекцию метаболических нарушений — мероприятия, направленные на устранение белковой, витаминной недостаточности, расстройств водно-электролитного баланса. При обострении диареи широко применяются адсорбенты, нейтрализующие органические кислоты, вяжущие и обволакивающие препараты [белая глина, кальция карбонат, висмута субгаллат (Дерматол*), смектит диоктаэдрический (Смекта*)]. Применение лоперамида противопоказано. С целью восстановления эубиоза кишечника назначают последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков. Наряду с нормализацией стула отмечается положительная динамика в составе микрофлоры толстой кишки: у $\frac{2}{3}$ больных исчезают нарушения аэробной флоры, в половине случаев появляется вновь или повышается титр бифидобактерий. В связи с этим при рецидивах диареи целесообразно проведение повторных курсов лечения пробиотиками и пребиотиками.

Рефрактерная целиакия

Рефрактерная целиакия диагностируется на основании сохранения или повторного появления клинических симптомов целиакии при строгом соблюдении аглютеновой диеты в течение 6–12 мес в отсутствие других причин возникновения клинических симптомов, в том числе онкологических заболеваний.

33.2. ДИСАХАРИДАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Дисахаридазная недостаточность — это непереносимость углеводов из-за врожденной или приобретенной недостаточности ферментов гидролиза дисахаридов — дисахаридаз.

Дисахариды

Сахароза, или тростниковый сахар, свекловичный сахар, — дисахарид, в состав которого входят α -глюкоза и β -фруктоза. Химическая формула сахарозы — $C_{12}H_{22}O_{11}$. Она сладкая на вкус, хорошо растворима в воде. Наряду с крахмалом в наибольшей степени используется в питании человека. В пищеварительном тракте под действием ферментов сахароза расщепляется на составные части — глюкозу и фруктозу, которые включаются в метаболические процессы.

Источниками сахарозы являются главным образом сахарная свекла в России и Европе и сахарный тростник в большинстве других стран. Независимо от источников сырья сахар представляет собой почти чистую сахарозу. Содержание сахарозы в сахарной свекле колеблется в пределах 14–25% (в зависимости от вида этой сельскохозяйственной культуры). В сахарном тростнике содержание сахарозы составляет 10–15%. Пищевой продукт «сахар» почти полностью состоит из сахарозы — ее содержание в сахаре-песке составляет 99,75%, в сахаре-рафинаде — 99,90%. Из натуральных продуктов сахарозы больше всего в абрикосах, персиках, сливах, апельсинах, мандаринах, моркови, арбузах и др. (кроме сахарной свеклы и сахарного тростника).

Лактоза (глюкоза-галактоза) — молочный сахар, содержащийся в молоке и молочных продуктах, которые и являются поставщиками лактозы в организм человека (в молоке — 4,8–5,2%, в сливках — 3,7%, в сметане и кефире — 3,1–3,6%). Молочный сахар является наиболее важным углеводом в период грудного вскармливания и при искусственном кормлении маленьких детей, поскольку это единственный углевод, поступающий в организм грудного ребенка. В грудном молоке его количество составляет 7,7%. В организме человека лактоза расщепляется на глюкозу и галактозу под действием фермента лактазы. Лактоза нормализует состояние кишечной микрофлоры, способствуя развитию молочнокислых бактерий, которые используют ее в качестве питательного субстрата. В результате молочнокислого брожения в кишечнике образуется молочная кислота, которая подавляет гнилостную микрофлору. Однако с возрастом (или от рождения) фермент лактаза частично или полностью перестает вырабатываться в организме и возникает так называемая непереносимость молока. Люди, страдающие таким видом непереносимости, не переваривают молоко, но благополучно употребляют кисломолочные продукты, где этот сахар частично переработан молочнокислыми бактериями и дрожжами.

Мальтоза (глюкоза-глюкоза) — солодовый сахар. Мальтоза обнаружена во многих растениях, но в очень небольших количествах. В больших количествах она накапливается в солоде — обычно в семенах ячменя, проросших в опре-

деленных условиях. Поэтому мальтозу часто называют солодовым сахаром. В организме человека в процессе пищеварения мальтоза образуется как промежуточное вещество при расщеплении крахмала до глюкозы под действием ферментов амилаз. Далее она гидролизруется до глюкозы под действием фермента мальтазы.

Дисахариды присутствуют в молочных продуктах, макаронах и изделиях, содержащих рафинированный сахар.

Дети и подростки реагируют на увеличенное употребление углеводов, входящих в состав рафинированных (или очищенных) продуктов так называемым сверхактивным (гиперактивным) поведением. В случае последовательного исключения из рациона таких продуктов, к которым относятся сахар, белая мука, макаронные изделия и белый рис, поведенческие расстройства существенно уменьшаются. При этом важно увеличить потребление свежих овощей и фруктов, бобовых, орехов и сыра.

Дисахаридазы — специфические гликогеназы щеточной каемки слизистой оболочки тонкой кишки, расщепляющие дисахариды до моносахаридов, что обеспечивает их всасывание.

Генетически детерминированная или возникающая вторично при повреждении слизистой оболочки тонкой кишки дисахаридазная недостаточность приводит к нарушению абсорбции дисахаридов, которые поступают в толстую кишку и катаболизируются микрофлорой с образованием жирных кислот, метана, водорода, углекислого газа. Это вызывает симптомы нарушения всасывания углеводов:

- ▶ повышенное образование газов;
- ▶ вздутие живота;
- ▶ урчание в животе;
- ▶ коликообразные боли;
- ▶ осмотическую диарею.

Этиология и патогенез

Лактазная недостаточность — самый распространенный вариант дефицита кишечных ферментов, проявляющийся непереносимостью молока и молочных продуктов. Более чем у 90% лиц африканского, азиатского происхождения и лишь у 5% лиц североευропейского происхождения выявляют генетически обусловленное (ген лактазы *LCT* в хромосоме 21) снижение активности лактазы после завершения периода грудного вскармливания. Врожденная алактазия проявляется диареей уже после первого кормления грудным молоком.

Лактазная недостаточность нередко развивается вторично при заболеваниях тонкой кишки с повреждением слизистой оболочки (вирусных гастроэнтеритах, лямблиозе, целиакии, БК). В таких случаях после излечения или в период ремиссии заболевания лактазная недостаточность исчезает.

Временная непереносимость грудного молока может возникать у недоношенных детей, так как лактазная активность появляется только после 28 нед внутриутробного развития.

Редко встречаются дефицит сукразы изомальтазы, обуславливающий непереносимость сахара, и дефицит трегалазы, вызывающий непереносимость грибов.

Клиническая картина

Отмечается связь описанных симптомов с употреблением молока и молочных продуктов, фруктов, кондитерских изделий, содержащих рафинированные углеводы, варенья, соков, грибов. Переход на так называемые элиминационные диеты приносит облегчение. В результате питание становится неполноценным, малокалорийным; больные худеют. Качественных нарушений трофики, свойственных мальабсорбции, обычно не наблюдается. Диарея носит осмотический характер и прекращается при голодании.

Широкое использование сахарозы, лактозы при приготовлении блюд часто не позволяет определить связь развития диспепсии с потреблением углеводов.

Диагностика

- ▶ Ферментный анализ позволяет определить концентрацию лактазы, сукразы, изомальтазы, трегалазы в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки.
- ▶ Положительный дыхательный водородный тест после приема лактозы, которая в норме полностью всасывается в тонкой кишке, подтверждает диагноз лактазной недостаточности.

Дифференциальную диагностику проводят с недостаточностью других дисахаридаз, аллергией на белок коровьего молока, инфекционными гастроэнтеритами, целиакией, внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, воспалительными заболеваниями кишечника, НПВП-энтеропатией.

Лечение

Лечение заключается в исключении из пищевого рациона продуктов, содержащих неабсорбируемые дисахариды (молоко и жидкие молочные продукты, сахар и сахаросодержащие продукты или грибы). По показаниям назначают пробиотики, микронизированные препараты панкреатина, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

33.3. БОЛЕЗНЬ УИППЛА

Болезнь Уиппла (интестинальная липодистрофия) — это системное хроническое инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei*. Наиболее часто поражение локализуется в тонкой кишке, однако не исключено вовлечение в патологический процесс других органов и систем, включая опорно-двигательный аппарат, нервную систему и сердце.

Распространенность

Болезнь Уиппла — редкое заболевание. В Европе заболеваемость составляет 0,4 случая на 1 млн населения в год. К настоящему моменту в мировой литературе описано около 1000 подобных случаев. Болезнь поражает преимущественно мужчин (80% всех заболевших), чаще дебютирует в возрасте 40–50 лет.

Этиология

Возбудитель заболевания — грамположительная актиномицета *Tropheryma whipplei*. Ее удалось культивировать в конце XX в., когда микроорганизм был выявлен методом прямой амплификации (полимеразной цепной реакции в реальном времени) участка 16S-г рибонуклеиновой кислоты (РНК), выделенной из тканей больного.

Патоморфология

Главный морфологический признак болезни Уиппла — инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки крупными полигональными макрофагами с пенистой цитоплазмой и ШИК-положительными включениями. Кроме того, обнаруживают жировые депозиты в слизистой оболочке кишечника и в брыжеечных лимфатических узлах, а также атрофию ворсинок слизистой оболочки и расширенные лимфатические сосуды, заполненные жировыми вакуолями. При световой и электронной микроскопии в макрофагах между эпителиальными клетками слизистой оболочки и в брыжеечных лимфатических узлах выявляют палочковидные бактерии.

Макрофаги с пенистой цитоплазмой и палочковидные бактерии могут быть обнаружены в других пораженных органах (селезенке, лимфатических узлах, ЦНС, печени, сердце, легких и суставах).

Клиническая картина и диагностика

Заболевание в большинстве случаев манифестирует мальабсорбцией, диареей и снижением массы тела. К числу наиболее характерных внекишечных проявлений относят артропатию и лихорадку, которые могут возникать задолго до развития признаков энтеропатии. В половине случаев отмечают увеличение лимфатических узлов, чаще брыжеечных. Возможно также поражение:

- ▶ сердечно-сосудистой системы (ССС) (перикардит, эндокардит, панартериит с вовлечением венечных артерий);
- ▶ органов дыхательной системы (плеврит, бронхит);
- ▶ кожи (гиперпигментация, саркоидоподобные бляшки);
- ▶ ЦНС (супрануклеарная офтальмоплегия, атаксия, судорожные припадки, симптоматика деменции);
- ▶ глаз (увеит, кератит, ретинит).

Диагноз подтверждают при исследовании биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки. Однако кишечная симптоматика при болезни Уиппла пре-

обладает не всегда. В таких случаях морфологическое исследование оказывается менее информативным. Диагноз помогает поставить полимерная цепная реакция, позволяя обнаружить возбудитель в гистологическом материале слизистой оболочки кишки, лимфатических узлов, синовиальных оболочек и других пораженных тканей, в периферической крови, спинномозговой жидкости.

Дифференциальную диагностику проводят с другими причинами синдрома мальабсорбции, саркоидозом, синдромом Рейтера, периодической болезнью, системными васкулитами, инфекционным эндокардитом, а также с заболеваниями, которые сопровождаются инфильтрацией собственной пластинки макрофагами (инфекцией комплексом *Mycobacterium avium–intracellulare*, гистоплазмозом, макроглобулинемией).

Лечение

Для удаления возбудителя заболевания из организма требуется длительное (в течение 6–12 мес) лечение антибиотиками. Предпочтительны препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер. Чаще назначают один из следующих препаратов:

- ▶ ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм];
- ▶ клорамфеникол;
- ▶ цефтриаксон.

33.4. СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ

В содержимом тонкой кишки здоровых людей присутствует небольшое количество грамположительной аэробной микрофлоры ($<10^4$ бактерий в 1 мл в тощей кишке и $<10^5$ в 1 мл в подвздошной кишке). Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке — полиэтиологичный; он характеризуется увеличением нормальной микробной флоры и (или) появлением патологической микрофлоры в тонкой кишке, приводящим к развитию функциональных нарушений пищеварительного тракта. При данном синдроме количество бактерий в тонкой кишке увеличивается преимущественно за счет грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli*) и анаэробов (*Clostridia*, *Bacteroides*). Клинически заболевание проявляется мальабсорбцией и диареей.

Этиология

- ▶ Нарушение эвакуации из тонкой кишки, аномальное сообщение между тонкой и толстой кишкой:
 - частичная кишечная непроходимость (стриктуры, спайки, опухоли);
 - нарушение моторной функции кишки [пожилой возраст, диабетическая автономная невропатия, системная склеродермия (ССД), амилоидоз, идиопатическая нейропатия и миопатия];

- хирургическое отключение части кишки от пассажа содержимого;
- дивертикулы тонкой кишки;
- наличие свищей между тонкой и толстой кишкой;
- резекция сфинктера подвздошно-кишечного отверстия (илеоцекального отверстия).
- ▶ Гипо- и ахлоргидрия:
 - состояние после резекции желудка, ваготомии;
 - атрофический гастрит;
 - прием ЛС (ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы и блокаторов H_2 -рецепторов в высоких дозах).
- ▶ Другие причины:
 - хронический панкреатит;
 - иммунодефицитные состояния;
 - цирроз печени;
 - терминальная почечная недостаточность.

Патогенез

Бактериальное обсеменение тонкой кишки вызывает преждевременную деконъюгацию солей первичных желчных кислот. Образующиеся соли вторичных желчных кислот стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки, что приводит к развитию диареи. Снижение в просвете кишки концентрации солей конъюгированных желчных кислот обуславливает нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, появление жира в кале (стеаторею). Бактериальные токсины и метаболиты связывают витамин B_{12} . Бактерии также способны непосредственно повреждать энтероциты, что приводит к энтеропатии с нарушением всасывания углеводов, белков и жиров.

Клиническая картина и диагностика

У больных с синдромом избыточного бактериального роста развиваются осмотическая диарея, стеаторея, потеря массы тела, гипоальбуминемия, B_{12} -дефицитная анемия. Возможна также железодефицитная анемия вследствие кровопотери через поврежденную слизистую оболочку кишки. Уровень фолатов, как правило, в норме или повышен, так как микробная флора участвует в их синтезе. В тяжелых случаях развивается дефицит жирорастворимых витаминов и кальция с соответствующими клиническими синдромами.

В пользу синдрома избыточного бактериального роста свидетельствуют перенесенные ранее операции на ЖКТ, наличие СД, ССД, ахлоргидрии, БК, кишечных свищей, дивертикулов, преклонный возраст.

Для диагностики применяют следующие лабораторно-инструментальные методы.

- ▶ Рентгенологическое исследование тонкой кишки позволяет выявить дивертикулы, стриктуры и опухоли.

- хирургическое отключение части кишки от пассажа содержимого;
- дивертикулы тонкой кишки;
- наличие свищей между тонкой и толстой кишкой;
- резекция сфинктера подвздошно-кишечного отверстия (илеоцекального отверстия).
- ▶ Гипо- и ахлоргидрия:
 - состояние после резекции желудка, ваготомии;
 - атрофический гастрит;
 - прием ЛС (ингибиторов H^+ , K^+ -АТФазы и блокаторов H_2 -рецепторов в высоких дозах).
- ▶ Другие причины:
 - хронический панкреатит;
 - иммунодефицитные состояния;
 - цирроз печени;
 - терминальная почечная недостаточность.

Патогенез

Бактериальное обсеменение тонкой кишки вызывает преждевременную деконъюгацию солей первичных желчных кислот. Образующиеся соли вторичных желчных кислот стимулируют секрецию воды и электролитов в просвет кишки, что приводит к развитию диареи. Снижение в просвете кишки концентрации солей конъюгированных желчных кислот обуславливает нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, появление жира в кале (стеаторею). Бактериальные токсины и метаболиты связывают витамин B_{12} . Бактерии также способны непосредственно повреждать энтероциты, что приводит к энтеропатии с нарушением всасывания углеводов, белков и жиров.

Клиническая картина и диагностика

У больных с синдромом избыточного бактериального роста развиваются осмотическая диарея, стеаторея, потеря массы тела, гипоальбуминемия, B_{12} -дефицитная анемия. Возможна также железодефицитная анемия вследствие кровопотери через поврежденную слизистую оболочку кишки. Уровень фолатов, как правило, в норме или повышен, так как микробная флора участвует в их синтезе. В тяжелых случаях развивается дефицит жирорастворимых витаминов и кальция с соответствующими клиническими синдромами.

В пользу синдрома избыточного бактериального роста свидетельствуют перенесенные ранее операции на ЖКТ, наличие СД, ССД, ахлоргидрии, БК, кишечных свищей, дивертикулов, преклонный возраст.

Для диагностики применяют следующие лабораторно-инструментальные методы.

- ▶ Рентгенологическое исследование тонкой кишки позволяет выявить дивертикулы, стриктуры и опухоли.

- ▶ Дыхательные тесты (^{14}C -ксилозный, водородный, с лактулозой и др.) основаны на регистрации в выдыхаемом воздухе продуктов метаболического превращения бактериями (обычно живущими в толстой кишке) принятых внутрь субстратов. Если ферментация субстратов начинается до толстой кишки, метаболиты в выдыхаемом воздухе появляются раньше, что служит доказательством избыточного роста бактерий в тонкой кишке.
- ▶ Количественный микробный анализ содержимого тонкой кишки, полученного при ее интубации. Интубацию осуществляют эндоскопически с использованием стерильных катетеров. Если при бактериальном посеве кишечного содержимого бактериальное число составляет $>10^5$ в 1 мл, диагноз можно считать подтвержденным. Метод сложен и редко используется в клинической практике.

Однозначного мнения по поводу точного диагностического критерия синдрома избыточного бактериального роста сегодня нет; большинство исследователей считают, что он может быть установлен при выявлении $\geq 10^5$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл в аспирате из тонкой кишки. Однако есть мнение, что диагноз синдрома избыточного бактериального роста может быть установлен даже при более низких значениях ($>10^3$ КОЕ/мл), если колонии образованы преимущественно толстокишечными бактериями.

Отечественными учеными выделены три степени выраженности синдрома избыточного бактериального роста в зависимости от характера и количества микрофлоры в тонкой кишке:

- ▶ I степень — увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры ($>10^5$ – 10^6 КОЕ/г);
- ▶ II степень — увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий ($>10^6$ – 10^7 КОЕ/г);
- ▶ III степень — преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/г и более).

Лечение

При возможности устраняют причину, вызвавшую избыточный бактериальный рост. Назначают антибактериальные препараты широкого спектра действия, эффективные против анаэробных бактерий. Проводят симптоматическую терапию проявлений синдрома мальабсорбции.

33.5. СИНДРОМ НАРУШЕННОГО ВСАСЫВАНИЯ

Синдром нарушенного всасывания (мальабсорбции) связан с расстройствами внутриполостного переваривания пищевых веществ, пристеночного пищеварения и внутриклеточного транспорта в слизистой оболочке, а также оттока крови и лимфы (содержащих расщепленные компоненты) от тонкой кишки.

Этиология и патогенез

Наиболее частыми причинами мальабсорбции в настоящее время считают внешнюю секреторную панкреатическую недостаточность, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и целиакию.

- ▶ Расстройство внутриполостного переваривания чаще связано с недостаточным количеством панкреатических ферментов для нормального процесса пищеварения при приеме пищи (например, при хроническом панкреатите, муковисцидозе, раке ПЖ, липоматозе, резекции ПЖ, панкреатэктомии). Другой причиной развития синдрома мальабсорбции является недостаточность желчных кислот (при обструкции желчевыводящих путей, холестазах, ЖКБ, циррозе печени, резекции подвздошной кишки). Панкреатическая недостаточность в первую очередь приводит к недостаточности всасывания всех пищевых веществ, а недостаток желчных кислот — к нарушению всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.
- ▶ Расстройства мембранного пищеварения могут быть обусловлены уменьшением площади поверхности нормального эпителия тонкой кишки (например, при целиакии, после обширной резекции кишки — при синдроме короткой кишки, лучевых, инфекционных, лекарственных энтеритах) или недостатком активности ферментов щеточной каемки энтероцитов (например, при дисахаридазной недостаточности). Утрата значительной части всасывательной поверхности кишки влечет тотальную мальабсорбцию всех пищевых веществ. Врожденные нарушения всасывания, обусловленные селективным расстройством абсорбции отдельных аминокислот, моно- и дисахаридов, витаминов и других соединений, как правило, возникают в детском возрасте.
- ▶ Расстройства всасывания, связанные с нарушением лимфо- и кровотока, развиваются при первичной или вторичной лимфангиэктазии (например, при болезни Уиппла, правожелудочковой сердечной недостаточности).

Процесс пищеварения складывается из:

- ▶ полостного пищеварения;
- ▶ пристеночного пищеварения;
- ▶ всасывания, внутриклеточного пищеварения и транспорта нутриентов во внутреннюю среду организма.

Патогенез развития нарушений пищеварения может захватывать все его звенья как в отдельности, комбинированно, так и тотально (табл. 33.2), приводя в конечном счете к той или иной степени мальабсорбции и нарушению питания больного.

Анализируя пути развития нарушений пищеварения, мы обнаруживаем наличие неразрывной связи проксимального отдела тонкой кишки с желудком, ПЖ, гепатобилиарной системой и всем ЖКТ в целом. Причем развитию нарушений пищеварения в ДПК и тонкой кишке в равной степени способствуют как гипер-, так и гипомоторные нарушения, как избыточное закисление, так и повышение рН среды в ДПК, как недостаточная стимуляция нейропептидной системы ДПК, так и повышенная ее реактивность.

Таблица 33.2. Пути развития нарушений пищеварения

Показатель	Причины мальабсорбции
Желудочное пищеварение	Резекция желудка; атрофический гастрит; ускоренная эвакуация из желудка; вторичное поражение желудка при хроническом дуодените (дуоденостаз, дуоденогастральный рефлюкс, гастростаз) и нарушении полостного пищеварения в ДПК; синдром избыточного бактериального роста; вторичная экзокринная недостаточность печени и ПЖ; нарушение гидролиза белков и жиров вследствие недостатка пепсина и вторичной недостаточной активации гидролаз в ДПК
Пищеварительная функция ДПК	Диффузное поражение слизистой при хроническом дуодените различной этиологии, глютеновой энтеропатии, БК, амилоидозе и др.; обширные воспалительно-деструктивные поражения слизистой ДПК; резекция; «отключение» ДПК, дискинезия ДПК (нарушение полноценного контакта с пищеварительными ферментами); недостаточность ощелачивания; нарушение активации ферментов ПЖ; дефицит собственных ферментов ДПК; вторичная гормональная недостаточность ДПК, дефицит регуляторных пептидов; вторичная недостаточность ПЖ; нарушение моторики, ускорение транзита содержимого; повышенная инактивация энтерокиназы, липазы и других ферментов
Пищеварительная функция ПЖ	Первичный хронический панкреатит и вторичный дуоденит; понижение выделения холецистокина и секретина в связи с воспалительными процессами в ДПК; повышение давления в ДПК (дуоденостаз) и развитие хронического вторичного панкреатита за счет патологических рефлексов и воспаленной стенки ДПК; патология фатеральной зоны; недостаточность ощелачивания; ферментная недостаточность; нарушение активации ферментов ПЖ (липазы)
Пищеварительная функция желчевыводящих путей	Первичное поражение печени (гепатит) и вторичный дуоденит; дискинезии желчевыводящих путей, ассоциированных с хроническим дуоденитом; вторичные нарушения функции гепатобилиарного тракта на фоне хронического дуоденита, папиллита; дефицит желчных кислот (из-за снижения их синтеза при патологии паренхимы печени; нарушения секреции желчи; инактивации и повышенных потерь желчных кислот); дефицит ферментов ПЖ (из-за их инактивации при низком pH ДПК — недостаток отделения бикарбонатов с желчью, недостаточной стимуляции ферментообразования в ПЖ); нарушение перемешивания пищи при сопутствующей дискинезии ДПК; вторичное снижение секреторной функции желудка

Клиническая картина

Мальабсорбция может быть парциальной или тотальной; выражена в разной степени. Наиболее раннее и постоянное клиническое проявление мальабсорбции — потеря массы тела в условиях полноценного питания. Накопление в просвете кишки осмотически активных веществ приводит к развитию осмотической диареи. Объем каловых масс при мальабсорбции увеличивается (полифекалия).

- ▶ Нарушение переваривания и всасывания жиров является причиной стеатореи — состояния, при котором с каловыми массами выделяется не менее 7 г нейтрального жира; кал блестящий, мазевидный.
- ▶ Белковая недостаточность манифестирует потерей массы тела, гипопроteinемией и отеками.
- ▶ Нарушение всасывания витаминов и микроэлементов:

- дефицит железа (реже — фолатов и витамина В₁₂) приводит к анемии;
 - гиповитаминозы характеризуются изменениями кожи, ее придатков, слизистых оболочек, парестезиями, болями в костях, склонностью к кровотечениям, нарушениями зрения, сонливостью, депрессией;
 - недостаточность кальция и магния, витаминов группы В может обусловить парестезии, судороги, боли в мышцах и костях.
- ▶ В тяжелых случаях развиваются ОП и остеомалация, приводящие к патологическим переломам костей и деформациям скелета.
- ▶ Таким образом, при расспросе особое внимание следует обратить на периодическую диарею с полифекацией и стеатореей, особенно в ночные часы, снижение массы тела, боли в костях, кожные изменения. При длительном тяжелом течении синдрома мальабсорбции прогрессирует кахексия, присоединяются симптомы недостаточности желез внутренней секреции (надпочечников, половых желез), мышечная атрофия, психические нарушения.
- ▶ Кроме того, при сборе анамнеза следует попытаться выяснить вероятную причину мальабсорбции.
- ▶ Важны сведения о начале заболевания в детском возрасте, отставании в физическом развитии, непереносимости определенных продуктов, анемии, развитии первых симптомов заболевания у женщин в период беременности и родов, что свойственно больным целиакией.
- ▶ Наличие в анамнезе хронического панкреатита, заболеваний гепатобилиарной системы, лучевой терапии, оперативного вмешательства на органах пищеварения, длительного применения антибиотиков может послужить ключом к выяснению причины мальабсорбции.
- ▶ Рецидивирующие очаговые инфекции считают одним из типичных признаков общей вариабельной гипогаммаглобулинемии.

Лабораторные и инструментальные исследования

Лабораторными маркерами синдрома мальабсорбции служат анемия, снижение в сыворотке крови концентрации альбумина, холестерина, железа, кальция, магния, преальбумина, ферритина, трансферрина, ретинол-связывающего протеина, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, магния, цинка, укорочение протромбинового времени. В кале выявляют нейтральный жир (стеаторею), мышечные волокна (измененные и неизмененные), кристаллы жирных кислот, мыла, крахмал. Диагностическое значение может иметь исследование кала на скрытую кровь и наличие патогенных простейших.

Оценка всасывательной функции тонкой кишки. Применяемые в клинической практике методы в основном косвенные, основаны на определении в крови, моче, слюне или кале содержания различных веществ, принятых внутрь. Диагностическая их ценность примерно одинакова. Наиболее часто применяют пробу с D-ксилозой: после приема внутрь 5 г D-ксилозы определяют ее экскрецию в 2- и 5-часовой порциях мочи. В норме за 2 ч выделяется не менее 0,7 г ксилозы, за 5 ч — не менее 1,2 г.

Для изучения всасывания витамина B_{12} используют тест Шиллинга. После приема меченого ^{57}Co витамина B_{12} его суточная экскреция с мочой в норме составляет не менее 10%. Показатели $<5\%$ свидетельствуют о нарушении всасывания витамина B_{12} в тонкой кишке.

Поиск причины мальабсорбции. В настоящее время на первый план выходят методы, направленные не столько на выявление синдрома мальабсорбции, сколько на установление его причины. Рентгенография тонкой кишки позволяет обнаружить дивертикулы, лимфому, межкишечные анастомозы и др. Эндоскопическое исследование тонкой кишки с биопсией ее проксимальных отделов дает возможность диагностировать болезнь Уиппла, целиакию, лимфому, БК. В последнее время в клиническую практику входит метод капсульной эндоскопии, позволяющий визуально оценить состояние слизистой оболочки тонкой кишки на всем ее протяжении. Водородный дыхательный тест с лактозой позволяет исключить лактазную недостаточность, а тест с лактулозой — синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Лечение

При синдроме мальабсорбции назначают физиологически полноценную диету с повышенным содержанием белка, с учетом пищевой переносимости различных нутриентов. В последнее время распространение получила диета lowFODMAP, включающая ряд пищевых молекул (в основном сахара), которые являются ферментируемыми и плохо усваиваемыми короткоцепочечными углеводами. Название — это аббревиатура: **Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols**, что означает «**Ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы**». Проводят лечение основного заболевания. Коррекция метаболических нарушений включает мероприятия, направленные на устранение белковой, витаминной недостаточности и расстройств водно-электролитного баланса. Назначают высокие дозы препаратов микро-низированного панкреатина в кишечнорастворимой оболочке. При поражении слизистой оболочки целесообразно использовать цитопротекторы.

33.6. ДИАРЕЯ

Диарея — частый (>3 раз в сутки) обильный (>250 г/сут) кашицеобразный или жидкий стул. Отличительным признаком диареи служит увеличение содержания воды в кале ($>85\%$).

Этиология и патогенез

В основе диареи лежат многочисленные инфекционные и неинфекционные причины. По механизму развития различают несколько вариантов диареи.

- Секреторная диарея связана с нарушением активного транспорта воды и электролитов кишечным эпителием. Ее основные причины: энтеротоксигенная бактериальная и вирусная инфекции, прием слабительных и других ЛС (например, фенолфталеина, касторового масла, препаратов

сенны), гормонопродуцирующие опухоли [випома, карциноид, мастоцитоз, медуллярный рак щитовидной железы (ЩЖ)], нарушение всасывания желчных кислот.

- ▶ Осмотическая диарея обусловлена наличием в кишечнике невоссавшихся осмотически активных веществ, задерживающих воду. Она возникает при приеме солевых слабительных (например, магния сульфата, лактулозы, сорбитола, маннитола, ксилита), а также при любом заболевании, сопровождающимся синдромом мальабсорбции.
- ▶ Диарея, связанная с нарушением двигательной активности кишки и ускорением пассажа содержимого, возникает, например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК), тиреотоксикозе.
- ▶ Воспалительная диарея обусловлена поступлением в просвет кишечника экссудата, образующегося вследствие воспаления кишечной стенки. Этот вид диареи возникает при энтероинвазивной бактериальной инфекции, воспалительных заболеваниях [БК, язвенный колит (ЯК)] и злокачественных опухолях кишечника, приеме ЛС (например, НПВП). В большинстве случаев отмечается сочетание различных механизмов развития диареи.

Клиническая картина и диагностика

Важную роль в выяснении причин диареи играет расспрос пациента. Совокупность симптомов часто позволяет предположительно определить уровень и характер поражения кишечника.

- ▶ Тонкокишечная секреторная или осмотическая диарея характеризуется меньшей частотой и большим объемом водянистого пенистого кала без крови, слизи и присутствия лейкоцитов. Данная форма диареи может сопровождаться болями в околопупочной области и нередко приводит к обезвоживанию. Отличить осмотическую диарею от секреторной позволяют проба с голоданием (осмотическая диарея прекращается после 48–72-часового голодания) и исследование кала на содержание электролитов (при осмотической диарее определяется большая осмотическая разница).
- ▶ Толстокишечная диарея характеризуется значительной частотой и небольшим количеством кала, содержащего кровь, слизь, лейкоциты. Эта форма диареи сопровождается болями в подвздошной и крестцовой областях, тенезмами, императивными позывами на дефекацию. Потеря массы тела при диарее может быть обусловлена мальабсорбцией, воспалением, опухолью.

По продолжительности различают острую (<2–3 нед) и хроническую (<4–6 нед) диарею. При острой диарее в первую очередь исключают инфекционную природу заболевания.

- ▶ Энтеротоксигенная бактериальная инфекция (*Vibrio cholerae*, токсигенные *E. coli*, *Staphylococcus* spp.), минимально повреждающие вирусы (*Rotavirus*, *Norwalk*), простейшие (*Lambliа intestinalis*, *Cryptosporidium* spp.), паразиты (*Strongyloides stercoralis* и др.) вызывают невоспалительную водянистую тонкокишечную диарею.

- ▶ Инвазивные, продуцирующие цитотоксины, микроорганизмы, повреждающие эпителий (*Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Yersinia* spp., инвазивные *E. coli*, *Entamoeba histolytica* и др.), приводят к развитию дизентерии или воспалительной толстокишечной диареи с кровью, слизью, лейкоцитами в кале, лихорадкой.
- ▶ Диарея у гомосексуалистов, кроме обычных причин, предполагает необходимость исключения инфицирования такими возбудителями, как *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia* spp., *Herpes zoster*, у ВИЧ-инфицированных — оппортунистической инфекции.
- ▶ Диарея у пациентов, вернувшихся из путешествий, особенно в развивающиеся страны («диарея путешественников»), чаще связана с энтеротоксигенными *E. coli*, а также с лямблиозом, амебиазом, тропической спру.
- ▶ Прием антибиотиков может вызывать диарею, обусловленную *Clostridium difficile*.

Хроническая диарея также может быть вызвана кишечной инфекцией, чаще лямблиозом, но обычно она неинфекционной природы: синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника, коллагеновый и лимфоцитарный колиты, ишемическое поражение кишечника, гормонопродуцирующие опухоли, колоректальный рак, СРК, прием слабительных и других ЛС.

Лабораторные и инструментальные исследования

Анализ кала. При инфекционных и воспалительных заболеваниях отмечают положительную реакцию на скрытую кровь, выявляют повышенное содержание лейкоцитов. Для исключения паразитарной и бактериальной природы заболевания проводят исследование на яйца глистов, простейших, бактериологическое исследование кала.

Обнаружение стеатореи, креатореи, амилореи свидетельствует о развитии синдрома мальабсорбции.

Чтобы отличить осмотическую диарею от секреторной, исследуют кал на содержание электролитов и определяют осмотическую разницу, рассчитывая ее по формуле:

$$\text{осмотическая разница} = 300 \text{ (мосм/кг)} - 2 \times [\text{Na}^+ \text{ (мосм/кг)} + \text{K}^+ \text{ (мосм/кг)}],$$

где 300 мосм/кг — нормальная осмолярность кала; $2 \times [\text{Na}^+ \text{ (мосм/кг)} + \text{K}^+ \text{ (мосм/кг)}]$ — осмолярность кала пациента.

При осмотической диарее выявляют большую осмотическую разницу — >100 мосм/кг, так как диарея обусловлена невсосавшимися осмотическими веществами. При секреторной диарее осмотическая разница невелика, поскольку осмолярность кала близка к таковой плазмы.

Контрастные рентгенологические исследования проводят для исключения опухолевого процесса, дивертикулеза, БК, стриктур и т.д.

Эндоскопические методы с биопсией необходимы для исключения онкологических заболеваний, псевдомембранозного, лимфоцитарного, коллагенового колитов и аналогичных состояний. У больных, длительно принимавших

слабительные средства из группы антрахинонов (например, препараты сены), обнаруживают меланоз — темную окраску слизистой оболочки кишки.

Другие методы. Заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией, требуют различных дополнительных методов установления диагноза (см. раздел «Синдром нарушенного всасывания»).

Лечение

Пациентам с инфекционной диареей рекомендуют щадящую диету с исключением продуктов, усиливающих перистальтику кишечника (молоко, кофе, продукты, содержащие большое количество пищевых волокон).

При высокой температуре, симптомах интоксикации и обезвоживания показан ежедневный прием внутрь 2–3 л регидратационного раствора, содержащего необходимые электролиты. В тяжелых случаях проводят внутривенную регидратационную терапию.

Антибиотики назначают только при энтероинвазивных инфекциях, особенно больным с ослабленным иммунитетом, пожилого возраста, при тяжелых сопутствующих заболеваниях, пациентам с искусственными клапанами сердца, а также при персистирующей паразитарной инвазии. Выбор антибактериального препарата зависит от вида возбудителя. Для эмпирического лечения используют фторхинолоны (ципрофлоксацин, норфлоксацин).

Лечение неинфекционной диареи см. в соответствующих разделах.

33.7. БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона (БК) — это мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела ЖКТ, а также развитием внекишечных и системных осложнений с поражением суставов, кожи, глаз и слизистых оболочек.

Эпидемиология

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространенность БК характеризуются перманентной тенденцией к росту, особенно четко прослеживающейся в странах Северной Европы и Северной Америки. В этих регионах распространенность заболевания в среднем составляет от 50 до 200 больных на 100 тыс. населения. При этом заболеваемость (число вновь выявленных случаев за год) от 3,1 до 14,6 на 100 тыс населения.

Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдают в 35%, толстой кишки — в 20%, подвздошной и толстой — в 45% случаев.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна, к факторам риска развития заболевания принято относить наследственную предрасположенность, иммунологические нарушения и воздействие факторов внешней среды. Примерно в 20% случаев БК обнаруживают у ближайших родственников пациента. Конкордантность

у монозиготных близнецов при БК составляет 44–50%. Первый участок генома, определяющий генетическую предрасположенность к БК, названный IBD1 (*Inflammatory Bowel Disease*), был обнаружен в области перичентромера хромосомы 16q12. Затем были выявлены другие участки генома, ассоциируемые с воспалительными заболеваниями кишечника в хромосомах 12q (IBD2), 6p (IBD3), 14q (IBD4), 19q (IBD5), 5q (IBD6). Установлено, что мутации *NOD2/CARD15* гена в этой области играют важную роль в развитии воспаления в ответ на бактериальные Аг, активируя ядерный фактор κВ, который регулирует экспрессию большинства провоспалительных цитокинов. Мутации *NOD2/CARD15* определяют развитие 20–27% случаев БК.

К настоящему времени показано, что у пациентов с БК имеются существенные отклонения микробиома кишечника, проявляющиеся дисбиозом. Данные изменения характеризуются снижением количества большинства условно-положительных бактерий (*Firmicutes* и *Bacteroidetes*) и повышением содержания микроорганизмов, обладающих патогенным потенциалом (*Enterobacteriaceae*).

Патоморфология

Морфологический признак БК — значительное утолщение пораженной стенки кишечника в результате трансмурального воспаления. Характерна множественность участков поражения (очаговые гранулемы, глубокие извитые или линейные изъязвления), отстоящих друг от друга на большом расстоянии (сегментарность поражения). Макроскопически слизистая оболочка напоминает «булыжную мостовую»: участки неизменной слизистой оболочки сменяются изъязвлениями и гранулематозными разрастаниями. Микроскопически в зоне поражения обнаруживают отек и гиперплазию лимфатических фолликулов в подслизистой оболочке, пролиферацию ретикулоэндотелиальных и лимфоидных элементов, гранулемы, состоящие из гигантских и эпителиоидных клеток.

Клиническая картина и диагностика

Общие проявления. Для всех форм БК (независимо от локализации процесса) характерны диарея, боли в животе, снижение массы тела (часто обусловленное сопутствующей анорексией) и лихорадка в сочетании со слабостью, повышенной утомляемостью и анорексией.

- ▶ Диарея при поражении подвздошной кишки обусловлена воспалением, нарушением всасывания солей желчных кислот, повышенной секрецией ионов и воды в толстой кишке (хологенная диарея), избыточным размножением бактерий в тонкой кишке. При локализации процесса в толстой кишке диарея напоминает таковую при ЯК.
- ▶ Боли в животе в период обострения обычно коликообразные, локализуются в нижних отделах живота, часто усиливаются после приема пищи, что обусловлено обструктивной природой процесса.

Клиническая картина зависит от локализации процесса.

- ▶ Для тонкокишечной формы характерна боль в животе, которая напоминает аппендикулярную, не уменьшается после дефекации и усиливается

после приема пищи. Синдром мальабсорбции (снижение массы тела, анемия, задержка роста у детей, гипопротеинемия, отеки) развивается редко, только при распространенном процессе в тонкой кишке или в результате ее резекции. При локализации процесса в дистальной части подвздошной кишки может развиваться дефицит витамина В₁₂. В 20–30% случаев возможна обтурационная кишечная непроходимость или кишечное кровотечение.

- ▶ Для толстокишечной формы характерны диарея до 10–12 раз в сутки с примесью крови, гноя, императивные позывы на дефекацию ночью или под утро. Боли возникают после приема пищи или перед дефекацией, усиливаются при движениях, дефекации, очистительной клизме, обычно локализуются в нижних и боковых отделах живота. Прямая кишка, в отличие от перианальной зоны (40% случаев), в патологический процесс вовлекается редко. При поражении дистальных отделов толстой кишки заболевание может проявиться симптомами острого парапроктита, развитием анального или ректального стеноза, приводящего к запору.

Внекишечные проявления БК включают следующие синдромы:

- ▶ связанные с активностью процесса — артрит, афтозный стоматит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, эписклерит, увеит, ирит;
- ▶ не связанные с активностью процесса — первичный склерозирующий холангит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит (АС). Доказана генетическая связь АС с HLA-B27;
- ▶ связанные с мальабсорбцией вследствие поражения тонкой кишки — нефролитиаз, холецистолитиаз, анемия, нарушения свертываемости крови и т.д.

Для определения выраженности патологического процесса и тактики лечения рекомендуют использовать индекс активности БК по Бесту (табл. 33.3).

Таблица 33.3. Индекс активности болезни Крона по Бесту

Симптом	Коэффициент умножения
Количество эпизодов жидкого стула в неделю	2
Степень выраженности болей в животе (отсутствуют — 0; незначительные — 1; значительные — 2; сильные до непереносимых — 3)	5
Изменение общего состояния (нет — 0; незначительное — 1; значительное — 2; тяжелое — 3; крайне тяжелое — 4)	7
Внекишечные симптомы (артрит, узловатая эритема, афтозный стоматит, свищи, температура тела выше 37,5 °С, гангренозная пиодермия, увеит, ирит, анальные трещины, анальные свищи, абсцессы)	20
Необходимость симптоматического лечения по поводу диареи (нет — 0; да — 1)	30
Наличие участка резистентности при пальпации живота (нет — 0; сомнительно — 2; достоверно — 5)	10
Показатели гематокрита (женщины — 42, мужчины — 47)	6
Масса тела (1 — масса тела пациента/нормальная масса тела)	100
Суммарно	

Примечание. Интерпретация результатов: сумма <150 — ремиссия; >150 — обострение; более 450 — тяжелое обострение.

Лабораторные исследования

Изменения в анализе крови неспецифичны: обычно определяют анемию, увеличение СОЭ, гипопротеинемию, электролитные нарушения, снижение концентрации фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ и D. При копрологическом исследовании из-за нарушения переваривания и всасывания обнаруживают стеаторею (при поражении тонкой кишки — с преобладанием жирных кислот и их солей), амилорею, креаторею.

Инструментальные исследования

Диагноз БК основывается на сочетании клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических данных.

- ▶ При ЭФГДС обнаруживают поражение верхних отделов ЖКТ. Локализация процесса в желудке составляет 1–5% всех случаев БК, причем наиболее часто наблюдается изолированное поражение антрального отдела желудка или сочетанное поражение желудка и начального отдела ДПК. Желудок часто вовлекается в процесс в терминальной стадии поражения кишечника.
- ▶ При ректороманоскопии с биопсией обнаруживают изменения в прямой кишке (она вовлекается в патологический процесс в 50% случаев). Биопсию рекомендуют проводить даже при визуально неизменной слизистой оболочке, поскольку у 20% больных при гистологическом исследовании определяют гранулемы.
- ▶ При колоноскопии оценивают слизистую оболочку всей толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, определяют локализацию процесса, размеры поражения, наличие или отсутствие стриктур, можно своевременно распознать рецидив заболевания у больных, перенесших операцию, провести множественную биопсию слизистой оболочки толстой и терминального отдела подвздошной кишки. Поскольку патологический процесс начинается с подслизистой оболочки, обязательно включение этого слоя в биопсийный материал. Однако гистологическое исследование биоптатов часто не позволяет выявить патогномичные признаки БК, поэтому для диагностики важно выявление макроскопических изменений:
 - начальный период заболевания характеризуется скудными эндоскопическими данными — тусклой слизистой оболочкой, на ее фоне видны эрозии по типу афт, окруженные белесоватыми грануляциями, в просвете кишки и на стенках — гноевидная слизь;
 - рельеф слизистой оболочки по типу «булыжной мостовой» выявляют в период наибольшей активности процесса. Для этой же стадии характерно образование свищей;
 - с уменьшением активности процесса на месте язв или трещин образуются рубцы, что приводит к формированию стеноза.
- ▶ Рентгенологическое исследование тонкой кишки. Наиболее информативным считают введение бариевой взвеси за дуоденоюнальную складку. Выявляют стриктуры, псевдодивертикулы, свищи, дилатацию, деформации.

цию купола слепой кишки, язвы различных размеров, между которыми выступают сохранившиеся участки слизистой оболочки (симптом «булыжной мостовой»), контуры пораженного сегмента кишки в виде щелевидных выступов (щелевидные изъязвления), сужение просвета кишки (симптом «шнура»), укорочение измененных отрезков кишки и др.

- ▶ Ирригоскопия не исключает рентгенологического исследования тонкой кишки, даже если при ней в результате заброса бариевой взвеси за баугиниеву заслонку удалось оценить терминальный отдел подвздошной кишки.

Другие инструментальные методы диагностики при БК применяют значительно реже.

- ▶ Селективная ангиография брыжеечных сосудов наряду с изменениями интрамуральной сосудистой сети выявляет изменения брыжеечной части сосудов.
- ▶ УЗИ и КТ проводят преимущественно для обнаружения абсцессов и параректальных поражений.
- ▶ Фистулография показана при наличии наружных свищей.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить ЯК (см. раздел «Язвенный колит»), поражение ЖКТ туберкулезной этиологии, ишемический колит, болезнь Уиппла (см. раздел 33.3. «Болезнь Уиппла»), дивертикулез кишечника (см. раздел 33.9. «Дивертикулярная болезнь толстой кишки»), псевдомембранозный колит (см. раздел 33.10. «Псевдомембранозный колит»), актиномикоз, иерсиниоз, лимфогранулематоз, первичный амилоидоз, острый аппендицит, хронический энтерит.

Осложнения

- ▶ Стриктуры клинически проявляются схваткообразными болями в животе, запором, развитием частичной (реже — полной) кишечной непроходимости.
- ▶ Массивные кровотечения связаны с деструктивными изменениями стенки сосудов в местах изъязвлений, манифестируют в зависимости от локализации кровотечения наличием алой крови в каловых массах, меленой, рвотой «кофейной гущей» (при поражении желудка), общими симптомами анемии.
- ▶ Образование инфильтратов, абсцессов, наружных и внутренних свищей.
- ▶ Перфорации (чаще прикрытые).
- ▶ Малигнизация и токсическая дилатация толстой кишки при БК возникают значительно реже, чем при ЯК, тем не менее при длительном течении БК риск развития рака и лимфомы повышается.

Лечение

Диетотерапия

В период обострения заболевания назначают механически и химически щадящую диету с повышенным содержанием белков, витаминов с исключе-

нием грубой растительной клетчатки, молока (в случае его непереносимости). Калорийность пищи можно повысить за счет жидких питательных растворов, белковых препаратов, содержащих цельный белок и лишенных лактозы и растительной клетчатки, специальных рационов, включающих гидролизированный протеин, также лишенных лактозы и клетчатки. При стриктурах или повторных обструкциях следует избегать приема грубой и газообразующей пищи. При диарее необходимо увеличить количество растительной клетчатки, ограничить прием жиров.

Медикаментозное лечение

Для лечения БК применяют препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин, сульфасалазин), глюкокортикоиды (ГК) системного (преднизолон, гидрокортизон) и местного (будесонид) действия, иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат), антагонисты ФНО α (инфликсимаб и адалимумаб), антибактериальные препараты (метронидазол, ципрофлоксацин).

- ▶ Препараты 5-аминосалициловой кислоты уменьшают активность воспалительного процесса, оказывают иммуномодулирующее действие. Месалазин применяют при БК умеренной активности любой локализации в кишечнике в дозе 4 г/сут. Поддерживающая доза месалазина после достижения клинической ремиссии составляет до 1 г/сут. При поражении нисходящего отдела ободочной кишки и прямой кишки возможно применение месалазина в клизмах по 2 г/сут в 2 введения.
- ▶ ГК применяют при выраженной активности процесса, тяжелом и среднетяжелом течении заболевания, а также при отсутствии эффекта от лечения препаратами 5-аминосалициловой кислоты.
- Доза преднизолона зависит от тяжести процесса (максимально — до 1 мг/кг в день, в среднем — 30 мг/сут). При тяжелом течении болезни ГК можно вводить внутривенно в высоких дозах, а при локализации процесса в прямой кишке — в клизмах 2 раза в день ежедневно. После достижения клинической ремиссии отмену ГК рекомендуют проводить очень медленно (не больше чем на 2,5–5,0 мг каждые 14 дней) с последующим переходом на поддерживающие дозы (5–15 мг/сут преднизолона) в течение нескольких месяцев и даже лет.
- Будесонид — ГК нового поколения, оказывающий меньшее системное действие. Наибольшую активность препарат проявляет в терминальном отделе подвздошной кишки. Показан при БК легкой и средней степени тяжести с локализацией в подвздошной и(или) восходящей кишке. Препарат назначают по 3 мг 3 раза в день, что соответствует примерно 40 мг преднизолона.
- Иммунодепрессанты применяют при длительной терапии ГК в целях уменьшения дозы последних (до 2,5–5,0 мг/сут для преднизолона), для поддержания ремиссии при хронически активном течении заболевания, при лечении наружных и внутренних свищей. Азатиоприн назначают в дозе 2,0–2,5 мг/кг в день, при его непереносимости — метотрексат в дозе 25 мг/нед внутримышечно в течение 16 нед.

- ▶ При среднетяжелом, тяжелом, резистентном течении, фистулообразующей форме процесса показано использование инфликсимаба (химерных моноклональных АТ к ФНО). Курс лечения состоит из 3-кратного внутривенного введения препарата в дозе 5 мг/кг для достижения ремиссии с последующими введениями на 2-й и 6-й неделе, далее — каждые 8 нед (для поддержания ремиссии).

К биологическим препаратам из группы блокаторов цитокинов, наиболее часто применяемым в клинической практике, относятся блокаторы ФНО α . Ингибирование ФНО α является эффективным терапевтическим направлением для пациентов с БК, не поддающихся стандартной терапии. Для лечения БК сегодня используются препараты инфликсимаб и адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол и др., являющиеся моноклональными АТ к ФНО α . Инфликсимаб представляет собой химерные АТ, состоящие из человеческого и мышиноного компонентов, предназначенные для внутривенного введения, адалимумаб содержит полностью человеческие моноклональные АТ, вводимые подкожно.

В последние годы большое внимание уделяется комбинированной терапии биологическими ингибиторами ФНО α и иммуномодуляторами. Показано, что комбинационная терапия с инфликсимабом и тиопурином превосходит монотерапию только инфликсимабом или тиопуринами для клинической ремиссии как у больных ЯК, так и при БК.

- ▶ Антибактериальные препараты показаны при гнойных осложнениях, развитии высокой лихорадки на фоне проводимой терапии, для профилактики рецидивов после резекции терминального отдела подвздошной кишки. Применяют полусинтетические пенициллины (обычно в течение ≤ 2 нед), метронидазол — 1,0–1,5 г/сут, ципрофлоксацин — 1 г/сут.
- ▶ Симптоматическое лечение. Для купирования диареи применяют смектит диоктаэдрический. При развитии В $_{12}$ -дефицитной анемии показан цианокобаламин по 600 мкг внутримышечно каждые 6–8 нед. При выраженном синдроме мальабсорбции назначают жирорастворимые витамины, препараты кальция, магния, железа, цинка. Эффективность препаратов 5-аминосалициловой кислоты оценивают на 14–21-й день лечения, ГК — на 7–21-й день, азатиоприна — через 2–3 мес. Однозначных рекомендаций по выбору препаратов для поддерживающей терапии нет. Обычно в качестве поддерживающей терапии применяют азатиоприн, меркаптопурин или препараты 5-аминосалициловой кислоты.

Хирургическое лечение

Абсолютные показания: перфорация, перитонит, токсическая дилатация, тяжелые кровотечения, острая кишечная непроходимость, обусловленная стриктурами.

Относительные показания: отсутствие эффекта от комплексной лекарственной терапии, наличие хронической частичной кишечной непроходимости, поражений кожи, глаз, суставов, не поддающихся консервативному лечению.

Виды оперативных вмешательств:

- ▶ паллиативные (наложение двустольной илео- или колостомы при крайне тяжелом состоянии больного или внутрибрюшинных инфильтратах);
- ▶ радикальные (резекция сегмента тонкой кишки, сегментарная или субтотальная резекция ободочной кишки, колэктомия, колопроктэктомия, а также пластические операции при рубцовых стриктурах малой протяженности);
- ▶ реконструктивно-восстановительные.

Прогноз

Отдаленный прогноз при БК более благоприятен при локализации процесса в толстой кишке.

33.8. ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

Язвенный колит (ЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями ее слизистой оболочки.

Эпидемиология

Распространенность ЯК в разных странах составляет 21–268 случаев на 100 тыс. населения, заболеваемость — 5–15 на 100 тыс. населения в год. ЯК возможен во всех возрастных группах, но основной пик заболеваемости приходится на 20–40 лет. Частота заболевания у мужчин и женщин одинаковая.

Классификация

Классификация ЯК приведена в табл. 33.4, а определение степени тяжести заболевания — в табл. 33.5.

Таблица 33.4. Классификация язвенного колита

По клиническому течению
Острая форма (типичная и фульминантная)
Хроническая форма: рецидивирующая; непрерывная
По локализации
Дистальный колит (проктит, проктосигмоидит)
Левосторонний колит (до уровня середины поперечной ободочной кишки)
Тотальный колит (в ряде случаев с ретроградным илеитом)
По тяжести клинических проявлений
Легкое течение
Среднетяжелое течение
Тяжелое течение
По ответу на терапию ГК*
ГК-резистентность
ГК-зависимость

* Важно для решения вопроса о необходимости добавления иммунодепрессантов или при хирургическом лечении.

Таблица 33.5. Степени тяжести язвенного колита по Трулав

Признак	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Частота стула, сут	≤4	5–6	>6
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выраженное
Температура тела	Нормальная	Субфебрильная	≥38 °С в течение 2 дней из 4
Частота сердечных сокращений	Нормальная	<90 в минуту	>90 в минуту
Гемоглобин, г/л	>111	105–111	<105
СОЭ, мм/ч	<26	26–30	>30

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. Предполагается наследственная предрасположенность, при которой бактерии, вирусы, особенности питания, иммунные реакции могут запускать воспалительный процесс. Существует наследственная предрасположенность к заболеванию (семейные случаи): у ближайших родственников ЯК возникает в 10 раз чаще, чем в общей популяции. Конкордантность по ЯК у монозиготных близнецов существенно ниже, чем по БК (6–14%). Существуют данные о связи заболевания с HLA-DR2 (особенно с подтипом DRB1*1502 и аллелями DRB1*0103 и DRB1*12).

В сыворотке крови больных часто (~70%) обнаруживают перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические АТ.

Риск развития ЯК у курящих в 2 раза меньше, чем у некурящих.

Патоморфология

Морфологически обнаруживают воспаление различных отделов толстой кишки. Обычно поражается слизистая оболочка, и лишь при тяжелых формах воспаление распространяется на глубокие слои кишечной стенки. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, изъязвлена. Язвы округлой формы, различных размеров. Микроскопические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами.

Клиническая картина

Для ЯК характерны следующие симптомы:

- ▶ диарея с примесью крови и слизи;
- ▶ боли в животе;
- ▶ тенезмы;
- ▶ лихорадка.

Возможны также снижение аппетита, тошнота и рвота, снижение массы тела, анемия, слабость, водно-электролитные нарушения различной степени. Начало заболевания может быть постепенным или острым.

- ▶ Особенно тяжело протекает fulminантная форма ЯК, которая почти всегда сопровождается тотальным поражением толстой кишки, развитием серьезных осложнений (токсической дилатации толстой кишки, перфорации) и в большинстве случаев требует неотложного хирургического

вмешательства. Заболевание начинается бурно: в течение нескольких дней формируется выраженная клиническая картина с частотой крованистого стула >10 раз в сутки, снижением концентрации гемоглобина <60 г/л, повышением СОЭ >30 мм/ч.

- ▶ ЯК, начинающийся постепенно, клинически обычно манифестирует только ректальным кровотечением. Кровотечения чаще возникают из мелких язв толстой кишки. Если воспалительный процесс распространяется в проксимальном направлении на большую часть толстой кишки, возможно значительное кровотечение.
- ▶ У большинства больных наблюдают учащение стула (в тяжелых случаях до 20 раз в сутки). Часто при позыве на дефекацию выделяется только крованистая слизь. В начальный период заболевания, протекающего в форме проктосигмоидита, возможен запор, преимущественно вследствие спазма сигмовидной кишки.
- ▶ Боли, обычно ноющего характера, возникают у $2/3$ больных. Их локализация зависит от протяженности патологического процесса (чаще — в левой половине живота). У многих больных интенсивность болей нарастает через 30–90 мин после еды. По мере развития заболевания связь между приемами пищи и болями в животе утрачивается, так как угасает гастроколитический рефлекс, при котором вслед за приемом пищи возникает усиленная перистальтика кишечника.

Внекишечные проявления ЯК, связанные с иммунными нарушениями, обнаруживают у 10–20% больных, чаще при тотальном поражении толстой кишки. К внекишечным проявлениям ЯК относят:

- ▶ первичный склерозирующий холангит (развивается в 2–7,5% случаев);
- ▶ различные поражения кожи (чаще развивается узловатая эритема), которые необходимо дифференцировать от лекарственного дерматита вследствие приема сульфасалазина;
- ▶ эписклерит, увеит, иридоциклит;
- ▶ артриты (с преимущественным поражением крупных суставов);
- ▶ АС, саркоилеит.

Все внекишечные проявления, за исключением сакроилеита, анкилозирующего спондилита и первичного склерозирующего холангита, исчезают или уменьшаются по мере снижения активности воспаления либо после колоректэктомии.

Осложнения ЯК (связаны с поражением кишки): перфорация кишки, профузное кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, стриктуры, полипоз, малигнизация, перфорация, сепсис, тромбозы и тромбоэмболия.

Диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования

Тяжелые формы заболевания сопровождаются повышением СОЭ, лейкоцитоз выявляют редко. Часто развивается анемия. Вследствие длительной диареи возникают гипонатриемия, гипохлоремия, гипоальбуминемия. При

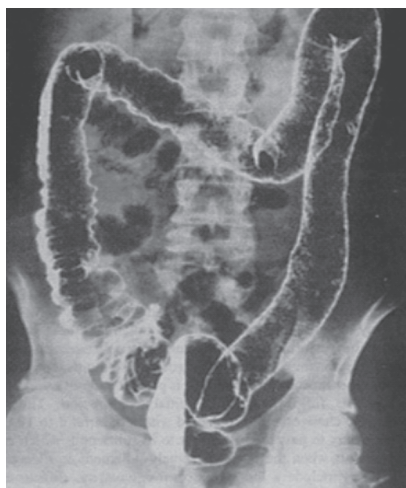


Рис. 33.1. Рентгенологическая картина при язвенном колите

рентгенологическом исследовании обнаруживают типичную картину сглаженности или отсутствия гаустр (симптом «водопроводной трубы»; рис. 33.1). При колоноскопии обнаруживают отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, гиперемию и отек слизистой оболочки, наличие контактной кровоточивости и(или) эрозий и язв, множественные псевдополипы.

Дифференциальная диагностика

ЯК дифференцируют с инфекционными поражениями кишечника, ишемическим колитом, БК.

- ▶ При дифференциальной диагностике с инфекционной патологией первостепенное значение имеет микробиологическое исследование кала.
- ▶ Распознаванию ишемического колита способствуют пожилой возраст больных, характерные рентгенологические признаки (симптом пальцевых вдавлений, псевдодивертикулы), обнаружение гемосидерин-содержащих макрофагов при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.
- ▶ Наибольшие трудности могут возникнуть при дифференциальной диагностике ЯК с БК при локализации в толстой кишке (табл. 33.6).

Таблица 33.6. Дифференциальная диагностика язвенного колита с болезнью Крона

Признак	Болезнь Крона	Язвенный колит
Болевой абдоминальный синдром	Часто	Редко
Частота стула	Может быть увеличена незначительно	Увеличена значительно
Макропримеси крови в кале	Редко (за исключением поражений прямой кишки)	Часто
Локализация поражения	Прерывистый характер поражения, может поражаться любой отдел ЖКТ	Непрерывный характер поражения толстой кишки, распространяющегося проксимально от прямой кишки, вплоть до тотального колита
Перианальные поражения	Часто	Единичные случаи
Терминальный илеит	Часто	Редко, может формироваться на фоне рефлюкса толстокишечного содержимого в тонкую кишку
Стриктуры	Часто	Нет
Свищи	Часто	Нет

Окончание табл. 33.6

Признак	Болезнь Крона	Язвенный колит
Микроскопическая характеристика	Лимфоцитарная трансмуральная инфильтрация. Прерывистое распространение. Очаговые лимфоидные гиперплазии. Саркоидные гранулемы в 15–60% случаев	Непрерывная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, ограниченная слизистой оболочкой. Крипт-абсцессы. Уменьшение числа бокаловидных клеток
Серологическое исследование	Выявление перинуклеарных анти-нейтрофильных цитоплазматических АТ в 20–25% и ASCA в 41–76% случаев	Выявление перинуклеарных анти-нейтрофильных цитоплазматических АТ в 60–65% и ASCA — в 5% случаев

Лечение

Диетотерапия

Диета механически щадящая, с повышенным содержанием легкоусвояемых белков. Овощи и фрукты не рекомендуются. При фульминантном течении необходимо парентеральное питание.

Медикаментозное лечение

Базисными считают две группы препаратов: производные 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин) и ГК (системные — преднизолон, гидрокортизон и местные — будесонид).

- ▶ При легких и среднетяжелых формах средняя доза сульфасалазина и месалазина составляет 3–4 г/сут. После достижения эффекта дозу снижают. Поддерживающую дозу (1–2 г/сут) принимают длительно (до 2 лет). Предпочтительнее месалазин (реже выявляются побочные эффекты, особенно при длительном приеме). Препараты применяют внутрь и(или) местно — в свечах и микроклизмах (при проктите и проктосигмоидите).
- ▶ При тяжелом течении ЯК или отсутствии эффекта от производных 5-аминосалициловой кислоты назначают ГК — преднизолон внутрь в дозе 1 мг/кг в день. При остром течении — преднизолон (в дозе до 240–360 мг/сут) или гидрокортизон (в дозе до 500 мг/сут) назначают парентерально на 5–7 дней с последующим переходом на прием внутрь. В зависимости от ответа на терапию выделяют ГК-резистентный и ГК-зависимый варианты ЯК:
 - ГК-резистентность — отсутствие эффекта в течение 3 нед адекватной терапии (преднизолон в дозе 2 мг/кг в день);
 - ГК-зависимость — необходимость непрерывной (в течение 6 мес) терапии. При этом отмечают недостаточную эффективность лечения, выраженные побочные эффекты или необходимость присоединения иммунодепрессивных препаратов.
- ▶ При резистентных формах ЯК используют иммунодепрессанты — метотрексат (по 25 мг внутримышечно 2 раза в неделю), азатиоприн (2 мг/кг

в день) или меркаптопурин (50 мг/сут). Продолжительность курса обычно составляет 12 нед.

При тяжелом течении также используют циклоспорин (2–4 мг/кг в сутки внутривенно в течение 1–2 нед, затем — 5 мг/кг внутрь).

Терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (инфликсимаб — 5–10 мг/кг; адалимумаб — 40–160 мг; голимумаб — 50–200 мг; ведолизумаб — 300 мг; цертолизумаб пэгол — 200 мг) назначают только специалисты экспертных центров при среднетяжелом и тяжелом течении болезни; их прием требует строгого соблюдения доз и графика введения, согласно календарю введений, установленному гастроэнтерологом/колопроктологом. Эффективность биологических препаратов при ЯК продолжают изучать. Определено, что данный вид терапии особенно показан больным ЯК, у которых традиционная терапия была недостаточно эффективна. Лечение инфликсимабом способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению симптомов заболевания, снижению дозы или отмене ГК, уменьшению потребности в стационарном лечении, установлению и поддержанию ремиссии, улучшению качества жизни больных.

Медикаментозное лечение в период ремиссии (в качестве противорецидивной терапии) назначают пожизненно.

При обострении заболевания (до достижения клинического улучшения), при назначении иммуносупрессоров и терапии ГИБП необходимо периодически проводить цифровую флюорографию, диаскин-тест (скрининг на туберкулез — 1 раз в 6 мес; при необходимости — консультацию фтизиатра); клинический анализ крови — 1 раз в месяц для контроля уровня лейкоцитов на фоне терапии иммуносупрессорами.

Хирургическое лечение

Показания к оперативному лечению:

- ▶ обоснованное клиническими признаками подозрение на перфорацию кишки;
- ▶ не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки;
- ▶ профузное кишечное кровотечение;
- ▶ отсутствие эффекта от парентерального введения ГК при тяжелой форме ЯК в течение 5 дней;
- ▶ неэффективность комплексного консервативного лечения;
- ▶ развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника;
- ▶ рак на фоне хронического воспалительного процесса. Оперативные вмешательства могут быть:
 - паллиативными (наложение илео- или колостомы);
 - радикальными (сегментарная или субтотальная резекция ободочной кишки, колэктомия, колопроктэктомия);
 - восстановительно-реконструктивными (наложение подвздошно-прямокишечного или подвздошно-сигмовидного анастомоза «конец в конец»).

Прогноз

У многих больных возможны длительные ремиссии. При тотальном поражении кишечника и длительности заболевания >10 лет возрастает риск развития рака толстой кишки. Прогноз всегда серьезен при развитии осложнений ЯК.

33.9. ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Дивертикул — мешковидное выпячивание стенки полого органа. Различают истинные и ложные дивертикулы органов ЖКТ. При истинных (врожденных) дивертикулах выпячиваются все слои кишечной стенки, при ложных (приобретенных) — слизистая и подслизистая оболочки выпячиваются между волокнами мышечной оболочки кишки.

Дивертикулез — наличие дивертикулов кишки без развития клинических симптомов. При возникновении клинических проявлений, обусловленных дивертикулами кишки, патологический процесс называют дивертикулярной болезнью.

Дивертикулит — воспаление дивертикула с возможным вовлечением близлежащих структур (перидивертикулит).

Эпидемиология

В развитых странах дивертикулез толстой кишки выявляют у 5% пациентов в возрасте 40 лет, у 30% — 60 лет и у 50% и более — 80 лет. У жителей развивающихся стран дивертикулы обнаруживают редко.

Для европейцев характерны дивертикулы сигмовидной кишки (85% случаев), а для жителей Азии — проксимальных отделов толстой кишки (70–80% случаев).

У 15–30% больных дивертикулезом развивается дивертикулит, у 5–15% больных — кровотечение из дивертикула.

Этиология и патогенез

Этиология дивертикулов изучена недостаточно. По всей видимости, возникновение заболевания обусловлено сочетанием нескольких факторов, а не действием одного из них.

- ▶ Согласно наиболее распространенной грыжевой теории, причиной образования дивертикулов является слабость соединительнотканых структур кишечной стенки, возникающая по мере старения организма. Близким расположением кровеносных сосудов объясняют склонность дивертикулов к кровотечениям.
- ▶ В соответствии с сосудистой теорией основная причина формирования дивертикулов — изменения в кишечной стенке вследствие нарушения кровообращения.
- ▶ Теория врожденной предрасположенности состоит в том, что дивертикулы возникают вследствие местного дефекта развития стенки полого органа. Есть сообщения о семейных случаях дивертикулеза ЖКТ.

- ▶ Согласно механической (пульсионной) теории, дивертикулы формируются при повышенной активности гладкой мускулатуры кишечной стенки, из-за чего повышается давление внутри кишки, что приводит к гипертрофии ее мускулатуры, развитию фиброза, потере эластичности. Под влиянием повышенного давления слизистая и подслизистая оболочки кишки выпячиваются в наиболее слабых участках мышечной оболочки (по ходу кровеносных и лимфатических сосудов, нервов), образуя ложные (приобретенные) дивертикулы толстой кишки.

Установлены факторы, способствующие прогрессированию дивертикулярной болезни толстой кишки:

- ▶ длительная, многолетняя недостаточность пищевых волокон в рационе;
- ▶ уменьшение объема каловых масс вследствие недостатка в еде пищевых волокон, вызывающее избыточную сегментацию толстой кишки; в результате возрастает внутрикишечное давление;
- ▶ нарастающая с возрастом слабость кишечной стенки;
- ▶ кишечная дискинезия, сопровождающаяся повышением внутрикишечного давления и нарушением транзита кишечного содержимого;
- ▶ задержка дефекации, заболевания аноректальной области.

Преимущественная локализация дивертикулов в сигмовидной кишке объясняется тем, что диаметр просвета этого отдела толстой кишки меньше, а давление в нем выше.

Частое развитие дивертикулов у жителей стран Азии в молодом возрасте и в правых отделах толстой кишки позволяет предполагать их наследственную обусловленность. Распространенность дивертикулеза у японцев с переходом на диету с низким содержанием пищевых волокон резко возросла, однако преимущественно правосторонняя локализация процесса не изменилась.

Склонность к развитию дивертикулярной болезни в молодом возрасте отмечают также при врожденных и приобретенных заболеваниях, влияющих на эластичность кишечника (при синдроме дисплазии соединительной ткани, ССД, СД) и у мужчин с ожирением.

Развитие дивертикулита

Обструкция шейки дивертикула каловыми массами приводит к растяжению его полости, скоплению в ней слизистого секрета, размножению кишечной флоры, ухудшению кровоснабжения стенки кишки. Это вызывает воспаление стенки дивертикула, которое может разрешиться, приобрести хроническое течение либо привести к разрыву дивертикула.

- ▶ Микроперфорация может остаться локализованной и обусловить развитие периколита, образование инфильтрата, абсцесса или свища.
- ▶ Перфорация приводит:
 - к местным периколиту и абсцессу;
 - отдаленному абсцессу (ретроперитонеальному или тазовому);
 - разлитому перитониту вследствие распространения периколита или тазового абсцесса;

- каловому перитониту из-за перфорации дивертикула в свободную брюшную полость.
- ▶ После опорожнения абсцесса могут образовываться свищи между кишкой и мочевым пузырем, мочеточником, влагалищем, брюшной стенкой.
- ▶ Рецидивирование дивертикулита вызывает фиброз и в ряде случаев стриктуру с развитием непроходимости толстой кишки.

Классификация

Различают несколько клинических форм дивертикулеза:

- ▶ бессимптомный;
- ▶ с клиническими проявлениями;
- ▶ с осложненным течением.

В зависимости от локализации поражения выделяют дивертикулез:

- ▶ тонкой кишки;
- ▶ толстой кишки.

Клиническая картина и диагностика

Дивертикулез тонкой кишки у большинства больных протекает бессимптомно и диагностируется случайно при эндоскопическом или рентгенологическом исследовании.

Иногда у больных возникают неспецифические жалобы на нарушения стула, метеоризм или боли в животе.

Дивертикулез толстой кишки может сопровождаться осложнениями.

- ▶ Дивертикулит возникает примерно у 25% пациентов и проявляется следующими симптомами:
 - остро возникшей болью и напряжением мышц передней брюшной стенки (преимущественно в левом нижнем квадранте живота);
 - при прогрессировании заболевания — повышением температуры тела, ознобом;
 - анорексией, тошнотой, рвотой, нарушениями стула (диарея или запор);
 - формированием при распространении воспалительного процесса с дивертикула на окружающие ткани болезненного плотного малоподвижного инфильтрата в брюшной полости и кишечной непроходимости;
 - при вовлечении в процесс мочевого пузыря — возникновением дизурии.
- ▶ При перфорации дивертикула в брюшную полость развивается разлитой перитонит, в забрюшинную клетчатку или в пространство между листками брыжейки — инфильтраты или абсцессы. Развитие перитонита может быть связано не только с перфорацией дивертикула, но и с абсцессами, образующимися в кишечной стенке при дивертикулите.
- ▶ Серьезное кровотечение возникает у 3–5% больных и нередко бывает единственным проявлением заболевания. В 70–80% случаев кровотечения прекращаются спонтанно.
- ▶ Кишечная непроходимость при дивертикулезе чаще бывает обтурационной и развивается из-за воспалительного инфильтрата, сдавливающего

го кишку, спаечного процесса, приводящего к деформации кишки и ее брыжейки, а в отдельных случаях — из-за спазма гладкой мускулатуры кишки.

- ▶ Появляются внутренние или (реже) наружные кишечные свищи.

Лабораторные исследования

- ▶ При дивертикулите в анализах крови обычно обнаруживают сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ, а при кровотечениях — признаки железодефицитной анемии.
- ▶ Данные копрологического исследования подтверждают воспаление: наличие нейтрофилов, в слизи — большого количества макрофагов, слущенного эпителия.
- ▶ При образовании кишечно-мочепузырного свища возможно обнаружение в моче повышенного количества лейкоцитов, эритроцитов, компонентов кишечного содержимого, микроорганизмов, специфичных для кишечника.

Инструментальные исследования

- ▶ Ирриграфию считают наиболее значимым диагностическим исследованием при дивертикулезе толстой кишки. Цистоскопия и цистография показаны при подозрении на пузырно-кишечные свищи. Обзорную рентгенографию органов брюшной полости в горизонтальном и вертикальном положениях проводят при подозрении на перфорацию дивертикула и наличие свободного воздуха в брюшной полости.
- ▶ При колоноскопии выявляют характерные эндоскопические признаки дивертикулеза — наличие единичных или множественных устьев дивертикулов в стенке кишки.
- ▶ УЗИ органов брюшной полости, почек проводят для исключения патологии других органов.
- ▶ КТ, МРТ показаны в острой стадии заболевания для оценки состояния кишечной стенки и смежных органов.
- ▶ Ангиография может потребоваться при кровотечении из дивертикула. Возможно проведение терапевтических мероприятий посредством эмболизации кровоточащего сосуда.
- ▶ Фистулография.

Алгоритм диагностики дивертикулита

Для диагностики заболевания необходимо выявление 3 из 4 симптомов дивертикулита, а также заключение одного из инструментальных исследований, подтверждающее его наличие.

Симптомы заболевания:

- ▶ нарушения стула (чаще запор);
- ▶ боли в животе (чаще в левой подвздошной области, уменьшающиеся после дефекации и/или отхождения газов);
- ▶ лихорадка (при дивертикулите);
- ▶ лейкоцитоз (при дивертикулите).

Дифференциальная диагностика

Дивертикулярную болезнь кишечника необходимо дифференцировать с СРК, раком толстой кишки, ЯК, БК, гемангиомами толстой кишки, ишемическим или инфекционным колитом, лекарственными язвенно-некротическими поражениями толстой кишки, различными гинекологическими и урологическими заболеваниями, внематочной беременностью.

Лечение

Консервативное лечение

- ▶ Наиболее важный метод лечения дивертикулеза толстой кишки — диета с высоким содержанием пищевых волокон (прием отрубей, добавок с пищевыми волокнами), которая предотвращает образование дивертикулов, развитие осложнений, оказывает лечебное действие.
- ▶ При дивертикулите легкого течения назначают диету с низким содержанием пищевых волокон и антибиотики, спектр действия которых распространяется на аэробную грамотрицательную и анаэробную флору (например, метронидазол в комбинации с ципрофлоксацином или триметоприм с сульфаметоксазолом).
- ▶ При более серьезном течении заболевания больного следует госпитализировать в хирургический стационар. Ему назначают голод, антибиотики, действующие на грамотрицательные и аэробные микробы, парентеральную терапию водно-электролитными растворами. При отсутствии эффекта от консервативной терапии проводят оперативное лечение.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение необходимо при следующих ситуациях:

- ▶ при перфорации дивертикула в брюшную полость;
- ▶ кишечной непроходимости;
- ▶ профузном кровотечении;
- ▶ наличии свищей;
- ▶ рецидивирующем дивертикулите, осложненном формированием абсцессов.

Прогноз

В большинстве случаев благоприятный. У 33% пациентов заболевание приобретает рецидивирующий воспалительный характер. Повторные кровотечения возникают у 22–38% пациентов.

Профилактика

Профилактика дивертикулярной болезни заключается в предупреждении запора путем соблюдения режима питания и диеты, благодаря активному образу жизни, занятиям лечебной физкультурой и др.

33.10. ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫЙ КОЛИТ

Псевдомембранозный колит (колит, связанный с приемом антибиотиков) — острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное *Clostridium difficile* и развивающееся как осложнение антибактериальной терапии.

Эпидемиология

Диарея развивается у 2–26% пациентов, получавших антибиотикотерапию, из них у 10–30% причиной диареи считают *C. difficile*.

Этиология и патогенез

Причина псевдомембранозного колита — *C. difficile*, грамположительный спорообразующий анаэробный микроорганизм с фекально-оральным механизмом передачи. Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют эндотоксин А и цитотоксин В. Заболевание возникает только при приеме антибактериальных препаратов (в первую очередь ампициллина, клиндамицина, цефалоспоринов III поколения), которые, подавляя нормальную кишечную микрофлору, создают условия для избыточного роста *C. difficile*.

Клиническая картина и диагностика

Заболевание развивается во время лечения антибактериальными препаратами или после окончания антибиотикотерапии (чаще в течение первых 10 сут, реже — через 6–8 нед) и манифестирует водянистой диареей и схваткообразными болями в животе. В тяжелых случаях диарея становится очень частой, сопровождается высокой температурой, обезвоживанием, гипотонией, в фекалиях появляется кровь.

При колоноскопии отличительным признаком заболевания является наличие на слизистой оболочке толстой кишки желтовато-белесых фибринозных наложений.

Установить диагноз позволяют:

- ▶ бактериологическое исследование фекалий в целях выявления *C. difficile*;
- ▶ иммуноферментный анализ, который проводят для обнаружения токсинов А и В в кале.

Дифференциальную диагностику проводят с диареей, вызванной приемом антибактериальных средств, воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение

При легком течении для купирования заболевания может быть достаточно отмены антибактериальных ЛС. В других случаях используют метронидазол или ванкомицин.

33.11. РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Рак толстой кишки (колоректальный рак) — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия ободочной и прямой кишки.

Эпидемиология

В мире в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак толстой кишки занимает 3-е место и 4-е — в структуре смертности от них. Высокие показатели смертности от рака толстой кишки зарегистрированы в странах Северной Америки и Европы, низкие — в странах Азии и особенно Африки. В России в структуре смертности от злокачественных опухолей рак толстой кишки занимает 3-е место у мужчин (после рака легкого и РЖ) и 2-е — среди женщин (после рака молочной железы). Заболевание наблюдают преимущественно у пожилых (риск развития рака толстой кишки у людей старше 40 лет удваивается каждые 10 лет).

Этиология

Определены основные факторы риска рака толстой кишки.

- ▶ Увеличение в рационе количества жиров, особенно животного происхождения, и недостаток клетчатки (основная причина высокой заболеваемости раком толстой кишки в развитых странах).
- Механизм действия жиров на процесс канцерогенеза в толстой кишке связан с их влиянием на метаболизм кишечной флоры и концентрацию вторичных жирных кислот, которые служат стимуляторами канцерогенеза. Кроме того, жиры стимулируют образование в толстой кишке фекапентанов — веществ, оказывающих мутагенное действие. В процессе переработки жиров в кишечнике образуются фекальные стеролы, некоторые из них играют ключевую роль в пролиферации эпителия толстой кишки. Кроме того, важным фактором считается **избыточное употребление в пищу красного мяса и мясных продуктов, нитратов**.
- Дефицит пищевых волокон приводит к замедлению транзита кишечного содержимого и увеличению времени контакта слизистой оболочки кишки с токсичными веществами. Кроме того, овощи и фрукты содержат вещества, которые в эксперименте угнетают развитие опухолей. Это естественные антиоксиданты (витамины А, С, Е, β-каротин, селен), фолиевая кислота, а также фитоэстрогены (изофлавоноиды), флавоноиды и т.д.
- ▶ Ожирение. Риск рака толстой кишки возрастает практически линейно при увеличении ИМТ. При показателе ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ риск развития рака толстой кишки в 1,5–2 раза выше, чем при индексе $<23 \text{ кг/м}^2$.
- ▶ ЯК и БК (риск развития рака толстой кишки у больных более чем в 10 раз выше, чем в общей популяции).
- ▶ Возможность наследственной передачи. Подтверждается наличием семейных полипозных синдромов и возрастанием (в 3–5 раз) риска развития колоректального рака среди родственников первой степени родства, больных карциномой или полипами. Семейный анамнез заболевания обнаруживается у 25% пациентов.

Спорадический характер болезни установлен у 75% пациентов. Чаще аденокарцинома развивается на фоне существующих аденоматозных полипов

(цепочка «полип—дисплазия—рак»). Процесс малигнизации от нормальной ткани через стадию аденомы до стадии рака продолжается примерно 3–5 лет.

Механизм, обуславливающий возникновение колоректального рака, многофакторный и включает по меньшей мере 3 составляющих:

- ▶ хромосомная нестабильность;
- ▶ микросателлитная нестабильность;
- ▶ фенотип метилирования островков CpG (CIMP-фенотип).

Хромосомные изменения в участках хромосом 5q, 18q и 17p вовлекаются в механизм заболевания, затрагивая такие гены, как *APC*, *TP53* и *DCC/MADH2/MADH4*, а также мутации онкогена *KRAS*.

Классификация

Аденокарциномы составляют преобладающее большинство (95%) колоректальных злокачественных новообразований. Аденомы толстой кишки являются предраковыми состояниями, около 5% из них в конечном итоге развиваются в аденокарциному, обычно это занимает 10–20 лет. К более редким гистологическим типам относятся карциноидные опухоли, стромальные опухоли ЖКТ (GIST — Gastrointestinal Stromal Tumor), лимфомы и саркомы. Классификация аденокарциномы толстой кишки основывается на степени дифференцировки клеток. Выделяют высоко-, низко- и недифференцированную (анапластическую) аденокарциному.

Клиническая картина

На ранней стадии колоректальный рак протекает бессимптомно. Симптомы рака толстой кишки неспецифичны и зависят от размеров и локализации опухоли. Наиболее часто опухоль расположена в левых отделах толстой кишки: прямой кишке (60%), сигмовидной (20%), нисходящей ободочной кишке, селезеночном изгибе. Реже рак толстой кишки развивается в правых отделах (слепой кишке, восходящей ободочной, печеночном изгибе). Большинство пациентов обращаются к врачу в связи с изменением характера стула (запор, диарея либо их чередование), выделением крови во время акта дефекации, изменением формы каловых масс.

- ▶ Запор чаще возникает при поражении левой половины толстой кишки. Чередование запора и диареи свидетельствует о значительном уменьшении просвета кишки. При левосторонней локализации возможны явления частичной кишечной непроходимости, лентообразный или «овечий» кал, на поверхности которого могут быть прожилки крови. Для рака прямой кишки характерно выделение крови, не смешанной с каловыми массами, гноя (при распаде опухоли); ложные позывы с выделением только крови или слизи с кровью; недержание газов и каловых масс (при вовлечении в процесс сфинктеров заднего прохода).
- ▶ Для опухолей правой половины толстой кишки характерны раннее развитие общей слабости и железодефицитной анемии, появление рассеянных болей в правой половине живота (правой подвздошной области, правом

подреберье), чувства тяжести; кишечная непроходимость развивается на поздних стадиях (обычно при локализации опухоли в области печеночного изгиба).

К общим симптомам относятся недомогание, анорексия и(или) необъяснимая потеря массы тела.

На поздней стадии появляется тазовая боль.

Диагностика

Скрининговые исследования (показаны в возрасте от 45 до 75 лет) по рекомендациям Американского онкологического общества (2018) включают:

- ▶ колоноскопию — каждые 10 лет;
- ▶ высокочувствительную гваяковую пробу на скрытую кровь в кале (high-sensitivity guaiac-based fecal occult blood testing)² — каждый год;
- ▶ фекальный иммунохимический тест (fecal immunochemical testing);
- ▶ ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота)-тест кала — каждые 3 года;
- ▶ бариевую клизму с двойным контрастированием;
- ▶ КТ-колонографию (виртуальная колоноскопия) — каждые 5 лет;
- ▶ ректальное пальцевое исследование — в большинстве случаев позволяет обнаружить опухоль прямой кишки;
- ▶ ректороманоскопию/сигмоскопию — эффективна при выявлении опухолей прямой и сигмовидной кишки;
- ▶ колоноскопию — позволяет обнаружить опухоль любого отдела толстой кишки и получить материал для гистологического исследования. Исследование рекомендуют проводить всем больным с кишечным кровотечением (для обнаружения его источника), полипами, отягощенным семейным анамнезом;
- ▶ ирригоскопию — позволяет выявить такие признаки рака толстой кишки, как дефекты наполнения неправильной формы (при экзофитных опухолях), ригидность стенки кишки (при ее прорастании опухолью), сужение просвета кишки;
- ▶ УЗИ (в том числе трансректальное) и КТ брюшной полости проводят для уточнения распространенности и операбельности опухоли, а также для выявления метастазов.

Лечение

Хирургическое лечение может быть радикальным и паллиативным. При радикальной операции проводят резекцию кишки с одномоментным удалением регионарных лимфатических узлов и одиночных печеночных и легочных метастазов. Паллиативные операции направлены на наложение обходных анастомозов или искусственного заднего прохода. Тактика определяется локализацией и стадией опухоли.

Оперативное лечение при необходимости дополняют лучевой и химиотерапией. В настоящее время высокоэффективным вариантом лечения является

² Кроме женщин и мужчин с правосторонней локализацией опухоли.

комбинация химиотерапии с препаратами таргетной терапии с выбором препарата на основе молекулярно-генетического статуса опухоли (определение RAS-статуса).

Прогноз

Зависит от распространенности опухоли и ее гистологического типа. При высокодифференцированных опухолях прогноз более благоприятный, чем при низкодифференцированных.

33.12. СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — функциональное заболевание кишечника, для которого характерна устойчивая совокупность кишечных симптомов при отсутствии симптомов тревоги и органических заболеваний. В соответствии с Римскими критериями IV, СРК диагностируют при периодических болях в животе со средней частотой не реже 1 дня в неделю за последние 3 мес при условии, что эти боли отвечают хотя бы двум из следующих критериев:

- ▶ связаны с дефекацией;
- ▶ связаны с изменением частоты стула;
- ▶ связаны с изменением формы стула.

Еще одно обязательное условие соответствия СРК указанным признакам, которые проходят после акта дефекации, сопровождаются изменением частоты и консистенции стула и сочетаются не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника, — их наличие у пациента на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности жалоб ≥ 6 мес.

Кроме того, у пациентов часто наблюдаются следующие факультативные симптомы: императивные позывы к дефекации, ощущение неполного опорожнения кишечника, необходимость дополнительных усилий при дефекации, выделение слизи с калом, вздутие живота, метеоризм, урчание в животе.

Эпидемиология

СРК — широкораспространенное заболевание. Его симптомы встречаются у 14–30% населения. За врачебной помощью обращается только $1/3$ пациентов. Женщины болеют в 2–4 раза чаще, чем мужчины. После 50 лет соотношение мужчины/женщины выравнивается и становится близким к 1:1. Пик заболеваемости приходится на 30–40 лет, возможность развития СРК после 60 лет сомнительна.

Этиология и патогенез

Пусковой фактор, повлекший нарушение функций толстой кишки, удается выявить не во всех случаях.

Согласно концепции, предложенной экспертами Римского комитета, СРК определяется как расстройство, характеризующееся нарушением взаимодей-

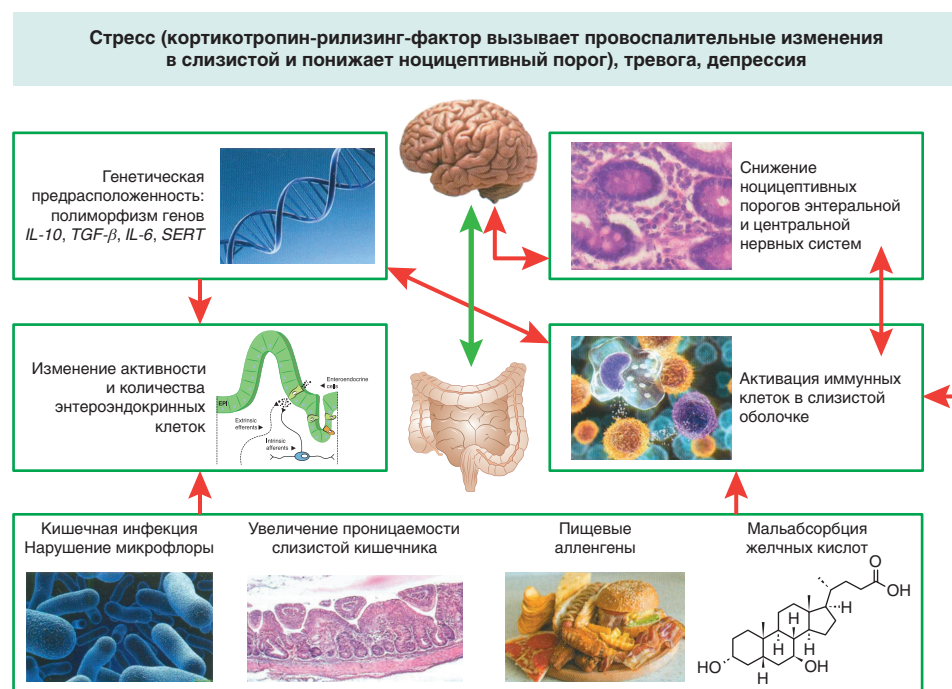


Рис. 33.2. Комплексный патогенез синдрома раздраженного кишечника

ствия ЦНС (головной мозг) и периферического звена нервной системы (автономная нервная система кишечника), обеспечивающего его деятельность (ось «головной мозг — кишечник»), которое реализуется на моторном, сенсорном и нейроэндокринном уровнях.

В настоящее время принята концепция комплексного патогенеза СРК (рис. 33.2).

- ▶ В развитии заболевания большое значение имеют тип личности (истерические, агрессивные реакции, депрессия, навязчивость, канцерофобия, ипохондрические проявления), психоэмоциональные стрессовые факторы, приводящие к изменению порога чувствительности висцеральных рецепторов стенки кишки и влияющие на двигательную функцию кишечника.
- ▶ Важную роль играют нарушения двигательной функции кишечника. У больных с СРК обнаруживают расстройства базальной двигательной функции кишечника, неадекватное ее усиление после приема пищи и нейрогуморальной стимуляции.
- ▶ У большинства больных с СРК определяют снижение порога болевой чувствительности кишки (висцеральную гипералгезию). Условием формирования повышенной висцеральной чувствительности могут быть предрасполагающие генетические факторы, психоэмоциональный стресс, перенесенные кишечные инфекции, особенности питания, дисбиотические процессы в кишечнике и т.д.

Нарушения моторики кишечника при СРК могут возникать как по гипер-, так и по гиподинамическому типу, причем они могут чередоваться. Расстройства секреторной функции проявляются повышенной секрецией воды и электролитов в просвет кишки, что обусловлено влиянием биологически активных веществ и бактериальных токсинов.

Клиническая картина

Жалобы и объективное обследование

Основные жалобы пациентов с СРК — на боль в животе, нарушения формы и частоты стула, метеоризм.

- ▶ Боли в животе могут быть различного характера — от тупых, давящих, распирающих до нестерпимых схваткообразных. Обычно они локализуются в боковых и/или нижних отделах живота, в левом и правом подреберьях (синдром печеночного и селезеночного углов) с иррадиацией в соответствующую половину грудной клетки. Возникновение болей связано с приемом пищи, стрессом, физической нагрузкой. Они уменьшаются или исчезают после акта дефекации или отхождения газов. Особенность болевого синдрома — возникновение болей в утренние или дневные часы (при активности больного) и стихание во время сна, отдыха.
- ▶ Нарушения стула могут проявляться как диареей (СРК с диареей), так и запором (СРК с запором), а также их чередованием (смешанная форма). На практике часто наблюдается гетерогенность нарушений стула и «перемещение» одного и того же пациента из одного вида СРК в другой.
 - Для СРК с преобладанием запора характерно наличие фрагментированного, «овечьего», комковатого кала. Позывы к дефекации сохранены, стул может быть даже ежедневным, с отхождением 1–3 плотных комочков кала без ощущения полного опорожнения кишечника. В ряде случаев требуется избыточное натуживание.
 - При диарее частота стула составляет 3–5 раз в день с выделением небольшого количества кала. Диарея может быть вызвана приемом пищи (гастроколитический рефлекс) или стрессом («медвежья болезнь»). Она отсутствует в ночное время и обычно возникает утром, после завтрака. Позывы на дефекацию могут носить императивный характер, что объясняется не только усилением двигательной функции кишечника, но и повышенным газообразованием. При первом акте дефекации стул бывает оформленным, при последующих — кашицеобразным или жидким. Общая масса кала в течение суток составляет не более 200 г.
- ▶ Метеоризм и вздутие живота — следствие дисбактериоза с развитием бродильных и гнилостных процессов в кишечнике.

При смешанном и неспецифическом (неклассифицированном) подтипах СРК отмечается сочетание различных симптомов, чередование запора и поноса, явлений метеоризма и болевого синдрома.

Квалифицируя характер стула, рекомендуется учитывать только долю за указанный в критериях период измененного стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий), а не весь стул (включая нормальный).

- ▶ При объективном обследовании обнаруживают болезненность при пальпации всех отделов ободочной кишки, спазмированную плотную сигмовидную кишку, вздутую урчащую слепую кишку.
- ▶ Течение заболевания многолетнее, без прогрессирования. Выделяют три варианта течения СРК: с преобладанием болей в животе и метеоризма, а также с преобладанием диареи или запоров. Общее состояние больных обычно хорошее и не соответствует многочисленным жалобам (сочетание болей в животе и кишечных расстройств с головной болью, нарушениями сна, учащением мочеиспускания и т.д.). Характер жалоб изменчив, прослеживается связь ухудшения самочувствия с психоэмоциональными факторами. Типичным для СРК считают отсутствие симптомов в ночное время.

Диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования

- ▶ Общий анализ крови и биохимические показатели в пределах нормы. При исследовании кала могут быть обнаружены признаки дисбактериоза. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный.
- ▶ При рентгенологическом исследовании (ирригоскопия) обнаруживают типичные признаки дискинезии: неравномерное наполнение и опорожнение кишечника, чередование спастически сокращенных и расширенных участков и(или) избыточную секрецию жидкости в просвет кишечника.
- ▶ Эндоскопическое исследование (колоноскопия с биопсией) проводят в обязательном порядке для исключения органической патологии, так как только морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишки позволяет отличить СРК от воспалительных поражений кишечника.
- ▶ УЗИ органов брюшной полости позволяет исключить желчнокаменную болезнь (ЖКБ), кисты и кальцинаты в ПЖ, объемные образования.
- ▶ ЭФГДС с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки проводят для исключения целиакии.

СРК диагностируют методом исключения. Предварительный диагноз ставят на основании Римских критериев IV, а окончательный — после исключения органической патологии. Особое внимание следует обращать на так называемые симптомы тревоги, к которым относят:

- ▶ немотивированное снижение массы тела;
- ▶ дебют заболевания в пожилом возрасте;
- ▶ симптоматику в ночное время;
- ▶ рак кишечника у родственников;
- ▶ постоянные интенсивные боли в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ;
- ▶ лихорадку;

- ▶ снижение концентрации гемоглобина;
- ▶ лейкоцитоз;
- ▶ повышение СОЭ;
- ▶ изменения в биохимическом анализе крови;
- ▶ наличие скрытой крови в кале.

При обнаружении хотя бы одного из этих симптомов диагноз СРК следует поставить под сомнение.

Дифференциальная диагностика

СРК необходимо дифференцировать со стриктурами кишечника различного происхождения (в результате воспалительных заболеваний кишечника, в исходе дивертикулита, ишемического генеза и др.), новообразований толстой кишки, побочных эффектов ЛС (опиатов, блокаторов медленных кальциевых каналов, диуретиков, анестетиков, миорелаксантов, холиноблокаторов), эндокринных расстройств (гипотиреоза, ГПТ). Кроме того, симптомы, напоминающие СРК, возможны при физиологических состояниях у женщин (при беременности, климаксе), при употреблении некоторых продуктов (алкоголя, кофе, газообразующих продуктов, жирной пищи), изменении привычного образа жизни (например, в командировке).

- ▶ У пациентов с преобладанием в клинической картине запора необходимо исключать обструкцию толстой кишки, в первую очередь опухолевой природы. Особенно это актуально у пациентов старше 45 лет, а также у больных более молодого возраста в дебюте заболевания, при выраженных или рефрактерных к лечению симптомах либо при наличии в семейном анамнезе случаев рака толстой кишки.
- ▶ При преобладании в симптоматике диарейного синдрома необходимо исключить:
 - воспалительные заболевания кишечника — БК, ЯК;
 - инфекционные заболевания, вызванные *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Clostridium difficile*, паразитарные инвазии;
 - побочные эффекты ЛС (антибиотиков, препаратов калия, желчных кислот и др.), злоупотребление слабительными средствами;
 - синдром мальабсорбции при спру, дисахаридазной (в том числе лактазной) недостаточности;
 - гипертиреоз, карциноидный синдром, медуллярный рак ЩЖ и синдром Золлингера—Эллисона;
 - другие причины диареи — постгастроэктомический синдром, энтеропатию, ассоциированную с ВИЧ-инфекцией, эндокринную опухоль ЖКТ, аллергическую гастроэнтеропатию и др.
- ▶ При преобладании в клинической картине болевого синдрома нужно исключить следующие заболевания:
 - частичную обструкцию тонкой кишки;
 - БК;
 - ишемический колит;
 - хронический панкреатит;



Рис. 33.3. Алгоритм диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии IV)

- лимфому ЖКТ;
- эндометриоз (симптомы обычно ассоциированы с менструациями);
- заболевания желчевыводящих путей. В дифференциальной диагностике ведущее значение имеют результаты колоноскопии с биопсией.

В целом диагностику и лечение СРК рекомендуется проводить с Римскими критериями IV по алгоритму, представленному на рис. 33.3.

Лечение

Цели лечения при СРК: воздействие на психоэмоциональную сферу, коррекция нарушенных кишечных функций, купирование болевого синдрома. Лечение проводят в амбулаторных условиях, госпитализации подлежат больные, нуждающиеся в углубленном обследовании для уточнения диагноза.

Немедикаментозное лечение

До назначения любых ЛС необходимо проведение обширного комплекса мероприятий, направленных на модификацию диеты, устранение воздействия стрессовых факторов, информирование пациента, установление доверительных взаимоотношений пациента с врачом (в том числе с психотерапевтом), психотерапевтическое воздействие с объяснением причин заболевания и возможных путей его устранения.

- Пациента следует убедить в том, что выявленные симптомы заболевания не представляют опасности для жизни и не обусловлены серьезной ор-

ганической патологией. Нужно объяснить ему, что с помощью несложных психологических приемов он способен контролировать проявления заболевания (например, не допускать чувства гнева, поскольку последний вызывает у пациентов с СРК спастические сокращения толстой кишки).

- ▶ В процессе расспроса и дальнейшей беседы необходимо сфокусировать внимание пациента на большей значимости именно депрессивных эмоциональных переживаний (к которым пациент обычно адаптируется и не замечает их), чем непосредственно болевых ощущений и дискомфорта в животе.
- ▶ Особенно важно выявить провоцирующие факторы, например стрессов и психологических нарушений, и по возможности их устранить.
- ▶ Необходимы полноценный режим труда и отдыха, адекватные, но не чрезмерные физические нагрузки.
- ▶ Назначают диету с исключением некоторых продуктов. Чаще всего больные плохо переносят молоко, газированные напитки, животные жиры, капусту (в том числе цветную и брокколи), бобовые, алкоголь. Употребление газированных напитков и прием напитков через соломинку, использование жевательной резинки приводят к аэрофагии и могут провоцировать развитие симптоматики.

Отдельное внимание следует обратить на положительные результаты применения **аглутеновой диеты** у больных с СРК с диареей, которая не связана с целиакией (т.е. при отсутствии серологических и морфологических признаков целиакии).

Совершенствование подходов к диете больных с СРК привело к актуализации диеты с пониженным содержанием ферментируемых дисахаридов, олигосахаридов, моносахаридов, полиолов, которые объединены термином FODMAP. Они плохо всасываются и осмотически активны в просвете кишечника, вызывая вздутие, боли, диарею.

- ▶ Больным с запором рекомендуют потребление большого количества растительной клетчатки в виде нерафинированных продуктов, овощей и фруктов, морской капусты, хлеба с отрубями, введение в рацион пищевых волокон в виде отрубей в возрастающих дозах.
- ▶ При наличии диареи следует убедиться, что у больного нет лактазной недостаточности и он не употребляет большого количества кофеина, фруктозы, сорбитола и слабительных средств (в том числе растительного происхождения, входящих во многие биологические добавки к пище).

Медикаментозное лечение

- ▶ Болевой синдром при СРК, как правило, связан с повышением тонуса гладкой мускулатуры кишечника, поэтому для его купирования обычно применяют спазмолитики (дротаверин — по 2 таблетки 3–4 раза в день, мебеверин — по 200 мг 2 раза в день, пинаверия бромид — по 50 мг 3 раза в день), в ряде случаев в сочетании с седативными ЛС.

- ▶ Для купирования диареи применяют лоперамид (по 4 мг после 1-го жидкого стула, затем — по 2 мг после каждого жидкого стула, но не более 16 мг/сут). При приеме лоперамида частота стула должна быть не более 3 раз в сутки. При отсутствии стула или нормальном стуле в течение 12 ч лечение следует прекратить. Возможно применение адсорбентов (кальция карбоната, активированного угля, смектита диоктаэдрического) и энтеропротекторов (висмута трикалия дицитрата 360–480 мг/сут).
- ▶ При запоре и неэффективности обогащения рациона растительными волокнами применяют мягкие осмотические слабительные, например лактулозу в дозе 30–50 мл/сут либо подорожника семенную кожуру по 2–6 пакетиков в день. Препараты на основе сенны, фенолфталейна следует исключить, поскольку они могут вызвать усиление симптоматики. При неэффективности указанных ЛС дополнительно назначают прокинетики. Для уменьшения выраженности метеоризма применяют симетикон по 2 капсулы 3 раза в день.

При наличии явлений дисбактериоза показаны энтérosептики:

- ▶ рифаксимин 200–800 мг/сут;
- ▶ метронидазол 1–1,5 г/сут;
- ▶ месалазин 2–3 г/сут;
- ▶ нифуроксазид 600–800 мг/сут;
- ▶ фуразолидон 800 мг/сут;
- ▶ сульфаметоксазол с триметопримом 480–1440 мг/сут;
- ▶ фталилсульфатиазол (Фталазол*) 6 г/сут.

Рекомендуются средства, восстанавливающие микрофлору кишечника:

- ▶ лактулоза внутрь 20–100 мл/сут;
- ▶ препараты из бифидо- и лактобактерий;
- ▶ плантаго овата внутрь 5–20 г/сут;
- ▶ Хилак форте* 40–180 капель/сут.

Хорошо зарекомендовали себя комбинированные ЛС: Колофорт* (1–2 таблетки под язык 2 раза в день до 6 мес) и STW5 (Иберогаст*) — 60–80 капель в сутки.

При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится пробиотиками, поливитаминными комплексами. Курс — 4 нед каждые 3 мес (в течение 1 года).

При рецидивах болевого синдрома показаны спазмолитики, кишечные антисептики и пробиотики.

При изменениях личности больного в период обострения заболевания коррекция психотропных препаратов проводится психиатром.

Психотерапия

Особое место занимает коррекция психопатологических нарушений. Применяют различные способы психотерапии в сочетании с антидепрессантами, транквилизаторами в зависимости от вида психопатологического синдрома. Эти препараты не уменьшают выраженность болевого синдрома, однако улучшают качество жизни. Лечение проводят совместно с психотерапевтом.

33.13. ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ СИНДРОМЕ КИШЕЧНОЙ ДИСПЕПСИИ

Одни из самых распространенных жалоб у больных с патологией ЖКТ — диспептические. В ежедневной клинической практике с симптомами диспепсии встречаются не только гастроэнтерологи, но и врачи других специальностей, при этом статистически показано, что у $1/3$ пациентов симптомы объясняются функциональной патологией. Сам термин «*диспепсия*» (*диспептический синдром*, от греч. — «плохое пищеварение») определяется как комплекс симптомов дискомфорта, связанного с приемом пищи или опорожнением кишечника, свидетельствующий о нарушении пищеварительной функции желудка (*желудочная диспепсия*) или кишечника (*кишечная диспепсия*). Понятие желудочной диспепсии рассматривалось в разделах 33.4 и 33.5.

Кишечная диспепсия — синдром, сопровождающий патологию кишечника, включает такие симптомы, как:

- ▶ боль в животе;
- ▶ повышенное газообразование, вздутие живота (метеоризм);
- ▶ урчание;
- ▶ ощущение переливания жидкости;
- ▶ тошнота (рвота);
- ▶ диарея;
- ▶ запор;
- ▶ неустойчивость стула.

Кроме того, копрологически ранее выделялись *бродильная* и *гнилостная диспепсия*, которые характеризовались соответствующими симптомами нарушений деятельности ЖКТ и копрологическими признаками.

Заболевания органов ЖКТ довольно часто сопровождаются нарушением процессов пищеварения и всасывания, в основе которых в большинстве случаев лежит недостаточная функциональная активность желудка, ПЖ, кишечника и печени. Причем развитие мальдигестии связано не только с нарушением продукции соляной кислоты и пепсина в желудке или ферментов ПЖ (например, при атрофическом гастрите или хроническом панкреатите), но и при вторичной ферментной недостаточности, развивающейся за счет инактивации ферментов (избыточное закисление ДПК при гиперхлоргидрии, недостаточный синтез и секреция бикарбоната ПЖ, печенью, ДПК). Причина также может крыться в разведении концентрации ферментов в просвете кишки, быстром транзите кишечного содержимого, нарушении смешивания ферментов с химусом при дискинезии желудка и тонкой кишки. Пищеварительные ферменты обеспечивают нормальное расщепление и усвоение продуктов питания, которые исторически привычны для данной группы населения. Отклонение в химической структуре пищи, ее несоответствие естественному ферментному набору организма приводит к нарушению пищеварения. Нарушить пищеварение может и банальное переедание — *алиментарная диспепсия*. Кроме того, явления мальдигестии могут быть связаны с неадекватной активизацией ферментов, в частности липазы ПЖ, при билиарной недостаточности (хрони-

ческие гепатит, холецистит, дисфункция желчевыводящих путей, синдром избыточного бактериального роста).

Большое значение в появлении симптомов диспепсии имеет вовлечение в патогенез моторных расстройств — как вторичных (на фоне органической патологии), так и первичных (при нарушении нейрогуморальной регуляции деятельности ЖКТ и в первую очередь ее чувствительного и моторного аппарата).

По аналогии с желудочной диспепсией пациентам с кишечной диспепсией при первичном визите к врачу выставляют предварительный диагноз **неуточненной диспепсии** (код по МКБ-10 K30) и начинают диагностический поиск ее причин — органических или функциональных.

Органические причины диспепсии:

- ▶ энтероколиты инфекционной этиологии, обусловленные паразитарной инвазией, бактериальной (реже вирусной) инфекцией;
- ▶ *H. pylori*-ассоциированная патология желудка и ДПК;
- ▶ ЯБ желудка и ДПК;
- ▶ хронический атрофический гастрит;
- ▶ РЖ;
- ▶ ЖКБ;
- ▶ хронический панкреатит;
- ▶ хронические заболевания печени;
- ▶ аномалии развития кишки (мегаколон);
- ▶ дивертикулярная болезнь, дивертикулит;
- ▶ воспалительные заболевания кишечника (БК, ЯК);
- ▶ микроскопические колиты;
- ▶ кишечная непроходимость;
- ▶ антибиотикоассоциированная диарея;
- ▶ целиакия;
- ▶ болезнь Уиппла;
- ▶ пищевая непереносимость (глютена, лактозы, фруктозы и пр), химических веществ с фармакологической активностью (салицилаты, кофеин, амины);
- ▶ пищевая аллергическая патология.

Критерии их диагностики основываются на макро- и микроскопических изменениях кишечника (рентгеноскопия, эндоскопия, морфология, УЗИ, лабораторная диагностика, включая клинические, биохимические, серологические исследования и др.).

Функциональная патология кишечника (Римские критерии IV, 2016):

- ▶ кишечные расстройства:
- ▶ СРК:
 - с преобладанием запора;
 - с преобладанием диареи;
 - смешанного типа;
 - неклассифицируемый;
- ▶ функциональный запор;

- ▶ функциональная диарея;
- ▶ функциональное абдоминальное вздутие/растяжение;
- ▶ неспецифический функциональный кишечный синдром;
- ▶ опиоид-индуцированный запор.

Функциональную патологию кишечника рекомендуется диагностировать на основании признаков нарушения моторики (например, гастропарез, интестинальная псевдообструкция); ее классифицируют в рамках органной функции и специфических нарушений моторики. Их диагностируют на основании повторных физиологических тестов (например, измерение скорости кишечного транзита или опорожнения желудка). Функциональная патология кишечника, например СРК, зависит от интерпретации пациентом и его восприятия болезни, т.е. ее классификация и диагностика в первую очередь основаны на совокупности симптомов. Данные критерии были разработаны на основе доказательных исследований, вошедших в современную базу данных для западных стран, в связи с чем они могут иметь ограничения для применения в других странах среди представители другой культуры (например, в странах Азиатско-Тихоокеанского региона).

Современная Римская классификация функциональной патологии ЖКТ больше основана на оценке клинических симптомов, чем на физиолого-морфологических критериях. Это является преимуществом для применения в клинической практике, поскольку сразу позволяет установить первичный диагноз. В некоторых случаях могут применяться физиологические критерии, если они позволяют уточнить диагноз (например, при аноректальных расстройствах). Кроме того, классификация построена по анатомическому принципу, позволяющему в большинстве случаев связать диагноз с определенным органом. Тем не менее иногда при болевых формах функциональной патологии ЖКТ (например, при СРК, ФД, центрально-опосредованном абдоминальном болевом синдроме) точно установить локализацию боли очень трудно.

Это диагностический подход, рекомендованный Римскими критериями IV для функциональной патологии. В нашей стране он используется для постановки предварительного диагноза, окончательный же диагноз ставят после исключения органической патологии. Особое внимание следует обращать на исключение так называемых симптомов тревоги (см. раздел 42.12). С этого этапа начинается любой алгоритм дифференциальной диагностики органической и функциональной патологии ЖКТ.