

□ **Обзоры и лекции**

*Н. И. Артишевская, Т. Г. Раевнева, М. С. Хруцкая, Т. Г. Головки,
Н. А. Кручина, С. В. Семеняко, Е. М. Малюта*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА И НЕКОТОРЫХ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТОВ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «11-я городская клиническая больница»,
УЗ «2-я городская клиническая больница»,
УЗ «3-я городская клиническая больница», г. Минск*

В статье обсуждаются вопросы дифференциального диагноза хронических воспалительных заболеваний кишечника и отдельных системных васкулитов. Общность некоторых механизмов патогенеза, схожесть клинической симптоматики делают такой дифференциальный диагноз в ряде случаев очень непростым. Хронические воспалительные заболевания кишечника наряду с кишечными симптомами зачастую сопровождаются системными проявлениями. А узелковый полиартериит и болезнь Бехчета демонстрируют широкий спектр гастроинтестинальных проявлений. Авторы изложили клинические особенности узелкового полиартериита и болезни Бехчета. Сделаны акценты на абдоминальных проявлениях указанных заболеваний. Приведены диагностические критерии узелкового полиартериита и болезни Бехчета, язвенного колита, болезни Крона. В статье представлены выписки из историй болезни пациентов с гастроинтестинальными проявлениями, наблюдавшихся авторами. Изложены этапы и сложности диагностического поиска у сложных пациентов. Представлены данные о системных проявлениях воспалительных заболеваний кишечника среди госпитальных пациентов.

Ключевые слова: системные васкулиты, болезнь Крона и язвенный колит.

***N. I. Artishevskaya, T. G. Rayeuneva, M. S. Khrutskaya,
T. G. Golovko, N. A. Kruchina, S. V. Semenyako, E. M. Malyuta***

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND SOME SYSTEMIC VASCULITIS: DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS. REVIEW OF LITERATURE. SERIES OF CLINICAL CASES

The article discusses the issues of differential analysis of chronic bowel diseases and individual systemic vasculitis. Similarity of some mechanisms of pathogenesis, similarity of clinical symptoms in some cases make the analysis complicated. Chronic inflammatory bowel diseases with gastrointestinal symptoms are often accompanied by systemic symptoms. Polyarteritis nodosa and Behcet's disease demonstrate a wide range of gastrointestinal symptoms. The authors have stated the clinical features of polyarteritis nodosa and Behcet's disease. The abdominal manifestations of the stated diseases have been emphasized. Diagnostic criteria of polyarteritis nodosa and Behcet's disease, ulcerative colitis, Crohn's disease have been given. The article represents abstracts of case histories of patients with gastrointestinal symptoms, which were observed by the authors. The stages and difficulties of diagnostic search in complicated patients have been given. The data on the systemic symptoms of inflammatory bowel diseases in hospital patients.

Key words: systemic vasculitis, Crohn's disease, ulcerative colitis.

Системные васкулиты являются редкими заболеваниями. Отсутствие определенных патогномических признаков отдельных заболеваний делает их диагностику еще более сложной. Исторической вехой в изучении этой патологии был 1990 год, когда Американская коллегия ревматологов сформулировала диагностические критерии отдельных васкулитов. Далее периодически в Чапелл Хилл (США) про-

водились международные конференции, на которых обсуждались различные аспекты этих заболеваний. Европейская ассоциация ревматологов вносила свои рекомендации, которые присутствуют в международных под отдельной рубрикой.

С нашей точки зрения целесообразно обсуждение вопросов дифференциального диагноза воспалительных заболеваний кишечника и двух системных

васкулитов, а именно, узелкового полиартериита (УП) и болезни Бехчета (ББ). Выбор основан на следующих фактах. При УП наиболее часто в качестве начальных проявлений системного поражения выступает абдоминальный синдром. А ББ хотя и встречается в европейском регионе нечасто по сравнению со странами «шелкового пути», в современных условиях можно ожидать увеличения таких пациентов в связи с миграционными процессами, межнациональными браками и др. Именно абдоминальный синдром, в том числе артериальные и венозные тромбозы сосудов пищеварительной системы определяют выбор этих васкулитов для обсуждения дифференциального диагноза.

Клиника и диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Болезнь Крона (БК) определяют как мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта, а так же развитием внекишечных и системных проявлений, протекающее с периодами обострения и ремиссии [2].

Этиология БК не известна. В формировании клинической картины заболевания участвуют генетические, микробные, иммунологические, внешнесредовые, пищевые, сосудистые и психосоциальные факторы. Известно, что триггерами могут быть курение, использование пероральных контрацептивов, нестероидных противовоспалительных препаратов и др. [3]. Результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований, законченных к настоящему времени, расширили представление о механизмах развития БК. Были идентифицированы более 30 локусов в разной степени определяющих предрасположенность к болезни Крона. Так была доказана прочная ассоциация между полиморфизмом нуклеотида SNPs в гене NOD2 и восприимчивостью к БК [10].

Клиника. Наиболее частыми кишечными проявлениями БК являются хроническая диарея (более 6 недель), боль в животе. Заболевание протекает с периодами ремиссии и обострения и может осложниться образованием фистул, абсцессов, стенозированием на отдельных участках тонкого или толстого кишечника. Патогномичными для БК считаются перианальные осложнения: свищи, фистулы, абсцессы. Внекишечные проявления БК включают лихорадку, потерю массы тела, тошноту, рвоту, мальнутрицию, дефицит витаминов, остеопению [3, 26].

Диагностика БК основывается на сочетании клинических, лабораторных и инструментальных данных [23]. В 1997 году Lennard-Jones предложил диагностические критерии болезни Крона: поражение от полости рта до анального канала (хроническое гранулематозное воспаление слизистой оболочки); прерывистый характер изменений; трансмуральность поражения (язвы, трещины, абсцессы, свищи); фиброз (стриктуры); лимфоидная инфильтрация: афтозные язвы или лимфоидные скопления при гистологическом исследовании; нормальное содержание муцина в зоне активно-

го воспаления слизистой оболочки толстой кишки при гистологическом исследовании; наличие саркоидной гранулемы при гистологическом исследовании. Диагноз считается достоверным при наличии трех любых признаков или при обнаружении саркоидной гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

В лечении БК используются следующие группы лекарственных препаратов: производные 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды, тиопурины, антимаболиты, микофенолата мофетил, моноклональные антитела.

Язвенный колит (ЯК) представляет собой хроническое воспалительное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, характеризующееся геморрагически-гнойным воспалением толстой кишки с развитием местных и системных осложнений, протекающее с периодами обострения и ремиссии. Точная этиология ЯК неизвестна. Но известны определенные факторы, способствующие его развитию: наследственные факторы (гаплотип HLA-DR2), использование нестероидных противовоспалительных препаратов, психосоциальные воздействия, употребление молочных продуктов и др. [6].

Клиника. Кишечные проявления ЯК представлены болью в животе, чаще по левому флангу, тенезмами, диареей с примесью слизи, гноя, крови вплоть до профузных кровотечений. Из общих симптомов наблюдают лихорадку, слабость, похудание. Увеит, гангренозная пиодермия, плеврит, узловатая эритема, спондилит, спондилоартропатии могут сопутствовать ЯК в качестве внекишечных проявлений. Сосуществующими заболеваниями при ЯК могут быть первичный склерозирующий холангит, рассеянный склероз, рецидивирующий панникулит и др. [22, 29].

Диагностика ЯК основана на типичной клинической картине и лабораторных и инструментальных данных. Лабораторные исследования принципиально важны для исключения других заболеваний и констатации статуса питания. Необходимо определить серологические маркеры воспалительных заболеваний кишечника. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) характерны для ЯК, а антитела к *Saccharomyces cerevisiae* – для БК. При эндоскопическом исследовании обнаруживают гиперемию слизистой с изъязвлениями или без них от прямой кишки и, возможно, на протяжении всей толстой кишки. Характерна непрерывность воспаления слизистой. Чередование здоровых и воспаленных участков типично для БК. В просвете кишечника при ЯК наблюдается слизь, кровь. Ранним морфологическим признаком ЯК признана инфильтрация базальной мембраны плазматическими клетками. Такой признак присутствует в сроки до 6 месяцев от начала заболевания.

В лечении ЯК используются следующие группы лекарственных препаратов: производные 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероиды, тиопурины, антимаболиты, микофенолата мофетил, моноклональные антитела.

Таким образом, оба из известных воспалительных заболеваний кишечника наряду с кишечными симпто-

мами имеют и внекишечные проявления. Внекишечные проявления БК и ЯК, определяющие необходимость дифференциального диагноза с целым рядом заболеваний, в том числе и с отдельными системными васкулитами, схожи и выявляются у четверти пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [2, 3]:

- Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания: артриты, гангренозная пиодермия, узловая эритема, ирит, увеит, эписклерит.

- Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания: серонегативный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, сакроилеит, первичный склерозирующий холангит, остеопороз, остеомалация, псориаз.

- Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями: холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит, венозные тромбозы, аваскулярный некроз, амилоидоз.

Абдоминальный синдром при болезни Бехчета

Болезнь Бехчета (ББ) хроническое заболевание, характеризующееся сочетанием рецидивирующих язв ротовой полости, генитальных язв и увеита. Известно, что заболевание чаще встречается вдоль Великого шелкового пути. Так в Турции распространенность заболевания составляет 420 случаев на 100 тысяч населения, а в Европе и США 1 случай на 15–500 тысяч населения [4, 16]. Возраст начала заболевания 25–30 лет.

Этиология ББ неизвестна. Предполагается аутоиммунный механизм развития заболевания при наличии инфекционных триггеров. Иммуногенетическим маркером ББ являются антигены HLA B51 и DRW52. Особенно велик риск развития болезни при одновременном наличии антигенов B51 и DRW52 [5, 15].

Клиника. Поражения слизистой оболочки полости рта у 70% пациентов являются первым признаком заболевания. Высыпания на коже при ББ разнообразны – типа многоформной экссудативной и узловой эритемы, пиодермии, геморрагий на коже и слизистых оболочках, иногда тромбозов. Органные поражения (печень, почки, сердце, легкие) в дебюте заболевания наблюдаются редко. Артриты несимметричные, неэрозивные протекают как эпизоды острого артрита [1].

Вовлечение мочевыделительной и половой системы наблюдается у 1–29% пациентов с ББ в виде эрозивного вульвита, баланопостита, эпидидимита, невrogenного мочевого пузыря, асептического цистита, протеинурии нефротического типа, пролиферативного гломерулонефрита, IgA – нефропатии, амилоидоза.

Поражения сердечно-сосудистой системы включают коронарит и тромбоз коронарных сосудов, перикардит, эндокардит, фиброз створок и регургитацию на клапанах, миокардит и диастолическую дисфункцию желудочков (5–17% случаев).

Васкулит с вовлечением легочных сосудов приводит к формированию легочной гипертензии, инфаркт-пневмониям, плевральному выпоту. Аневризмы представляют потенциально угрожающее жизни осложне-

ние. Выявление аневризм легочных сосудов требует исключения ББ, как причины их образования.

Желудочно-кишечные проявления наблюдаются у 3–16% пациентов с ББ. Органы брюшной полости закономерно вовлекаются в патологический процесс в той или иной форме. В некоторых случаях гастроинтестинальные проявления могут быть первым клиническим проявлением заболевания [17].

Афты в полости рта присутствуют практически у всех пациентов и зачастую служат первым признаком заболевания. При язвенном процессе в пищеводе вследствие эзофагита могут сформироваться стенозы и стриктуры, часто требующие оперативного вмешательства. Излюбленной локализацией язв является илеоцекальная область. Частота таких изменений колеблется от 5% в Турции до 60% в Японии [14].

При эндоскопическом исследовании повреждения желудочно-кишечного тракта трудно отличимы от изменений при воспалительных заболеваниях кишечника [14, 17]. Описывают кратерообразные, афтоидные, географические и щелевидные типы изъязвлений. Kim J. S. и коллеги показали, что у половины пациентов язвы имеют кратерообразный вид. Именно такие язвы труднее заживают и чаще рецидивируют [13].

Lee S. K. и соавторы на основании изучения эндоскопической картины повреждений илеоцекальной области и толстого кишечника у 115 пациентов с ББ и 135 с БК предлагают следующие дифференциальные признаки. Для ББ более характерны язвы округлой формы нерегулярно расположенные или продольные в количестве менее 5. При БК язвы сегментарно расположены, чаще змеевидные, а слизистая оболочка имеет вид «бульжистой мостовой» [17]. Однако, морфологические изменения в биоптатах слизистой из различных отделов кишечника не специфичны.

Осложнения в виде кровотечения, перфорации, стеноза, формирования свища развиваются как следствие глубокого изъязвления отдельных участков пищеварительной трубки и требуют хирургического вмешательства. Описаны единичные случаи развития первичного биллиарного цирроза печени, аутоиммунного гепатита, холангиоцеллюлярной карциномы, брыжеечного артериита с множественными гнойными отсевами в печени.

Синдром Бадда-Киари. Наиболее изучен и описан феномен венозного тромбоза органов брюшной полости при ББ в результате повреждения эндотелия сосудистой стенки, нарушения ламинарности потока крови, активации свертывающей системы крови [27]. Синдром Бадда-Киари представляет собой обструкцию/тромбоз печеночных вен на уровне их впадения в нижнюю полую вену. Среди генетических предпосылок гиперкоагуляции, приводящей к развитию синдрома Бадда-Киари, называют мутацию гена, кодирующего синтез фактора свертывания V. В то время как для тромбоза воротной вены характерна мутация гена, кодирующего синтез протромбина G20210A [24]. Среди приобретенных причин синдрома Бадда-Киари самыми частыми являются миелолифолиферативные заболевания, ББ, хронические воспалительные заболе-

вания кишечника, прием оральных контрацептивов, опухоли брюшной полости, пароксизмальная ночная гемоглинурия, беременность, безбелковая диета и др. Идиопатическим признается синдром Бадда–Киари у 20–30% пациентов.

Частота тромбозов различной локализации при ББ составляет 10,8%. Более четверти всех случаев тромботических осложнений при ББ наблюдаются в системе печеночных вен и воротной вены [12]. Диагностика синдрома Бадда–Киари основывается на подтверждении клинических предположений визуализирующими методами.

Поражения печени при болезни Бехчета. Асептические абсцессы внутренних органов описаны при воспалительных заболеваниях кишечника. В то же время в литературе имеются сведения о возможности формирования абсцессов печени и селезенки при ББ [19]. **Martin-Blondel G. и коллеги в своем исследовании** установили, что системные заболевания соединительной ткани являются самой частой причиной гранулематозного поражения печени – 52,3%, из них болезнь Бехчета – 4,7% [20]. Как считают авторы, наличие гранулематозного гепатита является фактором риска развития синдрома портальной гипертензии нецирротического происхождения.

Таким образом, полисистемность поражений при ББ касается и пищеварительной системы. Постоянным признаком являются язвы в полости рта. Эзофагит отличает возможность развития стриктур и стенозов. Кишечная трубка вовлекается в виде изъязвлений илеоцекальной области и толстого кишечника. Поражения печени представлены гранулематозным гепатитом, асептическими абсцессами, гнойными абсцессами. Синдром Бадда–Киари приводит к формированию синдрома портальной гипертензии, надпеченочного блока. Тромбоз воротной вены изолировано или в ассоциации с тромбозом печеночных вен формирует подпеченочный гемодинамический блок. Внутрипеченочный блок (нецирротический) может сопровождать гранулематозный гепатит.

Международная группа по изучению ББ (ISGBD) в 1990 году сформулировала *диагностические критерии* заболевания [12]. Необходимым условием является наличие не менее трех эпизодов герпетиформных высыпаний или изъязвлений ротовой полости в течение 1 года в сочетании с не менее чем двумя из следующих симптомов: рецидивирующие болезненные генитальные язвы, которые заживают с рубцами; офтальмологические проявления, включающие увеит, васкулит сетчатки; повреждения кожи, включающие подобные узловой эритеме повреждения, псевдофолликулит, папулопустулезные сыпи и др. Характерной особенностью является тест патергии: формирование стерильной гиперемии папулы более 2 мм в диаметре в течение 48 часов после укола кожи стерильной иглой.

В лечении применяют следующие группы препаратов: моноклональные антитела (инфликсимаб, ритуксимаб), глюкокортикостероиды, колхицин, азатиоприн, интерферон альфа, циклоспорин А, сульфасала-

зин. Хирургическое лечение может быть показано при осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта; аневризмах в системе легочной артерии; тромбозах коронарных сосудов; аневризмах желудочков сердца; глаукоме, катаракте, отслойке сетчатки [11].

Абдоминальный синдром при узелковом полиартериите

Классический узелковый полиартериит (УП) – это системный некротизирующий васкулит с преимущественным поражением артерий мышечного типа среднего и мелкого калибра, приводящим к формированию микроаневризм, разрывов их с кровоизлиянием и тромбозом и в результате к ишемии органа или инфаркту. УП встречается не часто, поэтому его эпидемиология изучена недостаточно. Ежегодно регистрируется 0,2–1 новый случай болезни на 100 тыс. населения. Болезнь начинается в среднем в 48 лет. Мужчины болеют УП в 3–5 раз чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез до конца не выяснена. У 30–40% больных УП обнаруживается в крови поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), или иммунные комплексы, включающие HbsAg, а также другие антигены гепатита В (HBeAg) и антитела к антигену HBcAg, который образуется при репликации вируса [28]. Кроме **HBV-ассоциированного УП известны паранеопластические, ВИЧ-ассоциированные, идиопатические варианты УП.**

УП протекает в несколько стадий. В острой стадии наблюдается инфильтрация полиморфноядерными нейтрофилами всех слоев сосудистой стенки. В подострой преобладает инфильтрация одноядерными клетками. В хронической развивается фибриноидный некроз сосудистой стенки, инфаркты, тромбозы, аневризматические расширения вовлеченных артерий.

Клиника. Характерен чрезвычайный полиморфизм клинических симптомов. УП, как правило, начинается исподволь с общих симптомов. На первом месте по частоте стоит лихорадка неправильного типа, отличающаяся значительным упорством. Истощение почти патогномично для УП в острой фазе заболевания. В ряде случаев уменьшение массы тела достигает катастрофических цифр. Миалгии и в меньшей степени артралгии (артриты) встречаются у большинства больных в начале заболевания. Характерны боли в икроножных мышцах и крупных суставах [25].

Кожные проявления при УП очень распространены, чаще затрагивают нижние конечности и представлены: узелками, пурпурой в виде стойких красно-фиолетовых пятен, гангреной дистальных фаланг, кожными инфарктами, сетчатым ливедо, феноменом Рейно.

Вовлечение центральной нервной системы проявляется транзиторными ишемическими атаками, мозговыми инсультами, инфарктами. Периферическая нервная система вовлечена у 60% пациентов: множественные мононевриты, чаще ассиметричные; периферические невропатии, кожные невропатии. Для УП характерен синдром, который называют «поэтапными множественными невритами».

Почечный синдром встречается приблизительно у 75–90% больных, как правило, при далеко зашедшем патологическом процессе. Наиболее типична стабильная, упорная артериальная гипертензия с развитием тяжелой ретинопатии и потерей зрения. Наблюдается умеренная протеинурия, микрогематурия. Развитие нефротического синдрома встречается чрезвычайно редко. Возможен разрыв микроаневризм почечных артерий с образованием паранефральной гематомы. У части пациентов развиваются орхит, эпидидимит, аднексит, чаще односторонний.

Кардиальный синдром обусловлен коронаритом и встречается у 50–70% больных. Существенное значение имеет и тяжелая артериальная гипертензия. Коронарные нарушения часто протекают бессимптомно и не сопровождаются ангинозными болями даже в случаях очаговых поражений. Чаще встречается мелкоочаговый инфаркт миокарда. Развивается прогрессирующий кардиосклероз с нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью.

Желудочно-кишечные проявления отмечаются у 14–65% пациентов, иногда как первый симптом заболевания. Боль в животе после приема пищи вследствие гастроинтестинальной ишемии – наиболее распространенный признак [25]. При усугублении ишемии развиваются множественные кровоточащие язвы различных отделов пищеварительной трубки и далее некроз стенки кишечника. Описаны случаи массивного инфаркта и перфорации тонкого кишечника, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной, аппендикса и других отделов толстого кишечника, пенетрации язв толстого кишечника. Печень вовлечена в патологический процесс при УП у 16–56% пациентов. Микроаневризмы печеночной артерии и ее ветвей чаще бессимптомны. Симптоматика появляется, когда случаются разрывы печеночной артерии, инфаркты печени. В литературе имеется описание внутривенного кровотечения, как первого проявления УП и множественные висцеральные гематомы [21]. Манифестна клиника острого некалькулезного гангренозного холецистита, который может развиваться в дебюте заболевания и в более поздних стадиях. В патологический процесс могут вовлекаться другие участки желчевыводящей системы, в частности общий желчный проток [7].

Редкой локализацией патологического процесса является поджелудочная железа. И в то же время имеются описания ее вовлечения в виде деструктивного панкреатита при УП как изолировано, так и в сочетании с некрозом других отделов пищеварительной системы, образования ложных кист поджелудочной железы [8, 9]. В целом, характерные изменения артерий органов пищеварительной системы Mpiif N. и коллеги обнаружили у 70% обследованных пациентов с УП [21].

Таким образом, вовлечение различных отделов пищеварительной системы при УП распространенное явление. Микроаневризмы могут быть бессимптомными. Ряд авторов отмечает, что гастроинтестинальные проявления могут быть первыми признаками заболевания.

В 1990 Американская коллегия ревматологов (ACR) установила *диагностические критерии узелкового полиартериита* [18]:

- Похудение > 4 кг (потеря массы тела с момента начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания и т. д.).
- Сетчатое ливедо (пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище).
- Боль или болезненность яичек (ощущение боли или болезненности в яичках, не связанное с инфекцией, травмой и т. д.).
- Миалгии, слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей (диффузные миалгии, исключая плечевой пояс или поясничную область, слабость мышц или болезненность в мышцах нижних конечностей).
- Мононеврит или полинейропатия (развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии).
- Диастолическое давление > 90 мм рт. ст.
- Повышение мочевины или креатинина крови (повышение мочевины > 40 мг/% или креатинина > 15 мг/%, не связанное с дегидратацией или нарушением выделения мочи).
- Инфекция вирусом гепатита В (наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови).
- Артериографические изменения (аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, выявляемые при ангиографии, не связанные с атеросклерозом, фибромаскулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями).
- Биопсия: нейтрофилы в стенке мелких и средних артерий (гистологические изменения, свидетельствующие о присутствии гранулоцитов или гранулоцитов и мононуклеарных клеток в стенке артерий).

Наличие у больного трех и более любых критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%. Неоценимую помощь, особенно в дебюте заболевания, до формирования развернутой клинической картины оказывает ангиографическое и морфологическое исследование. Биопсия кожи и мышечной ткани целесообразна в случаях выраженных миалгий или при изменениях кожи. Отрицательный результат не противоречит диагнозу УП, поскольку поражения мышц носят, как правило, очаговый характер.

Для лечения УП, ассоциированного с HBV, применяют комбинированную противовирусную терапию (пегелированный интерферонал аналог нуклеозидов) в сочетании с глюкокортикоидами и плазмаферезом. В случае достижения сероконверсии симптомы УП купируются с невысоким риском рецидива. Менее успешно лечение других форм УП. Применяют комбинацию глюкокортикостероидов и циклофосфамида, моноклональные антитела.

Собственные данные. Проанализированы 26 историй болезни пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологических отделениях 2 и 3 клинических больниц г. Минска в 2015 году, среди них 9 с БК и 17 с ЯК, 15 мужчин и 11 женщин,

средний возраст пациентов $32,4 \pm 14$ лет (от 22 до 60 лет). Представленные пациенты имели коморбидный фон: бронхиальная астма; беременность; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия. Аутоиммунные внекишечные проявления, связанные с активностью заболевания обнаружены у 40% пациентов: артрит, артралгии, сакроилеит, спондилоартрит, узловатая эритема, увеит. Внекишечные проявления, не связанные с активностью заболевания, констатированы у 33% пациентов: сакроилеит, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени, остеопороз, псориаз. Внекишечные проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями, обнаружены у 46% пациентов: стеатоз печени; желчно-каменная болезнь; аваскулярный некроз головки бедра. Внекишечные проявления у представленных пациентов отмечены чаще, чем известно по литературным данным. По-видимому, этот факт объясняется госпитализацией пациентов с более тяжелым течением заболевания.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни пациентки Ж.; 1974 г. р. Находилась на стационарном лечении в отделении гастроэнтерологии 2-й ГКБ трижды в период с 15.04.2013 г. по 21.07.2014 г. При первом поступлении жалобы на частый (4–6 раз в сутки) жидкий стул с кровью и гноем, желтушность склер, повышение температуры до $38,5^{\circ}\text{C}$, боль и припухлость в области мелких суставов кистей, кожный зуд. При объективном исследовании обнаружена желтушность склер, припухлость в области лучезапястных, межфаланговых, пястно-фаланговых суставов. Со стороны сердца, лёгких физикальных изменений нет. Живот при глубокой пальпации болезненный в подвздошных областях, правом подреберье. Нижний край печени выступает из-под края рёберной дуги на 3 см. В общем анализе крови – анемия ($\text{Hb} - 76,9$ г/л, эритроциты – $3,35 \times 10^{12}$ /л), тромбоциты 722×10^9 /л, СОЭ 67 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение билирубина ($42,9$ мкмоль/л), снижение альбумина ($32,89$ г/л), повышение трансаминаз: АСТ- $104,75$ Е/л, АЛТ- $108,43$ Е/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – $2141,14$ Е/л, ГГТП – $460,01$ Е/л., ревматоидный фактор – $203,34$ IU/ml. Фиброколоноскопия: на всём протяжении толстого кишечника с вовлечением терминального отдела подвздошной кишки слизистая зернистая, неравномерно гиперемирована со множественными эрозиями $0,1-0,5$ см под фибрином. Определяется контактная кровоточивость. В биоптатах толстого кишечника – атрофически-гиперпластический хронический высокоактивный умеренно-выраженный колит с формированием псевдополипов слизистой с обширными эрозиями слизистой и дисплазией эпителия на фоне воспаления.

КТ ОБП: печень увеличена, однородной структуры, плотность паренхимы несколько снижена. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена до 17 мм, селезеночная до 12 мм; расширены внутривенные вены. Селезенка увеличена: $55 \times 124 \times 136$ мм. Заключение: КТ-признаки портальной гипертензии.

МРТ суставов кистей и мягких тканей: признаки синовита пястно-фалангового, межфалангового суставов 1-го пальца, тендовагинита сухожилий сгибателей 2-го и 4-го пальцев правой кисти.

Выставлен *клинический диагноз*: язвенный колит, впервые выявленный, тотальный, тяжелое течение. Ретроградный илеит. Первичный билиарный цирроз печени. Двухсторонний сакроилеит, полиартрит суставов кистей, синовит пястно-фалангового, межфалангового суставов первого пальца, тендовагинит сухожилий сгибателя второго и 4-го пальцев правой кисти. Полифакторная анемия средней степени тяжести. Проведено лечение преднизолоном, месалазином, урсодезоксихолевой кислотой, коррекция анемического синдрома, нутритивного статуса.

Спустя 7 месяцев после выписки госпитализирована повторно в связи с обострением кишечных симптомов и появлением болей в костях таза. В общем анализе крови сохранялась анемия ($\text{Hb} - 90$ г/л), увеличение СОЭ – 46 мм/ч, тромбоцитоз – 446×10^9 /л. В биохимическом анализе крови активность трансаминаз в пределах нормальных цифр, сохранялись высокие уровни ферментов холестаза: щелочной фосфатазы до 862 Е/л, ГГТП до 417 Е/л. При эндоскопическом исследовании толстого кишечника появились множественные афты, эрозии и плоские сливные язвы $0,1-0,7$ см под фибрином. Сохраняется контактная кровоточивость. В биоптате подвздошной кишки – умеренная лимфоидная инфильтрация. В толстом кишечнике формирование псевдополипов слизистой, обширные эрозии слизистой, дисплазия эпителия на фоне воспаления.

Проведено лечение преднизолоном, месалазином, урсодезоксихолевой кислотой, коррекция анемии и нутритивного статуса. Несмотря на дальнейшее проведение базисной терапии месалазином через 6 месяцев наступило обострение заболевания, в связи с чем, вновь госпитализирована в стационар. В общем анализе крови анемия ($\text{Hb} - 96$ г/л), тромбоцитоз – 561×10^9 /л, СОЭ в диапазоне от 66 мм/ч при поступлении до 35 мм/ч при выписке. В биохимическом анализе крови в текущую госпитализацию отмечено повышение активности щелочной фосфатазы до $1215,9$ Е/л и ГГТП до 166 Е/л. В связи с неэффективностью этапа поддержания ремиссии, в качестве поддерживающего лечения был назначен азатиоприн в дозе 100 мг/кг в сутки. В последующем на протяжении года обострений не было, стул нормализовался, повысился гемоглобин до 108 г/л, увеличился вес пациентки на 4 кг.

Таким образом, течение заболевания у данной пациентки сопровождалось ранними рецидивами на фоне поддерживающей терапии месалазином, развитием системных проявлений в виде полиартрита, двустороннего сакроилеита, сосуществующего стойкого синдрома холестаза. Изменение поддерживающей терапии с месалазина на азатиоприн позволило получить устойчивую ремиссию на протяжении 1 года.

Этапы дифференциального диагноза при абдоминальном синдроме мы демонстрируем следующей вы-

пиской из истории болезни. Пациент С., 56 лет. Считает себя больным около 1 года, когда впервые появились боли в животе, сопровождающиеся лихорадкой, учащением стула с примесью слизи, тенезмы. За 1 год до описанной клинической картины пациент длительно лечился в неврологических отделениях по поводу множественных периферических мононевритов, лишивших его возможности ходить. Симптоматика развивалась последовательно, ассиметрично затрагивая периферические нервы, преимущественно нижних конечностей. Данная клиническая картина сопровождалась высокой лихорадкой, похуданием, трофическими язвами на пальцах ног, изменениями кожи типа сетчатого ливедо. За время болезни (4 месяца) потерял более 20 кг. В результате лечения по поводу мононевритов состояние пациента стабилизировалось, температура нормализовалась. Начал немного ходить. Однако появились боль в животе, диарея сначала от 3–5 до 10–20 раз в сутки позднее. Сохранялся дефицит массы тела. Госпитализация в гастроэнтерологическое отделение 3 клинической больницы г. Минска (август 2012 год), спустя 1 год от эпизода множественных последовательных мононевритов, была связана с симптомами вовлечения кишечника в виде абдоминальной боли, диареи с примесью слизи, а так же периодически возникающей лихорадкой до 39° неправильного типа, болями в икроножных мышцах.

При объективном осмотре: пониженного питания, кожно-жировая складка на передней поверхности плеча до 0,8 см, рост 181 см, вес 56 кг. Кожа бледная, на нижних конечностях – сетчатое ливедо. Со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия 90–100 в 1 минуту; АД 150/100; тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. В легких – дыхание проводится по всем полям, везикулярное, частота дыханий 16–18 в 1 минуту. Лабораторное исследование выявило анемию легкой степени (Hb 114 г\л); СОЭ 4 мм/час; протеинурию 0,07 г/л; повышение уровня креатинина сыворотки крови до 160 мкмоль/л; мочевины до 13,3 мкмоль/л; снижение общего белка до 43 г/л. Маркеры HbV и HCV отрицательны. **Фиброколоноскопия 24.08.12.** Заключение – субтотальное поражение. Болезнь Крона? Язвенный колит? Биопсия: фрагменты слизистой толстой кишки с элементами лимфоплазмочитарной инфильтрации с формированием лимфоидных фолликулов с примесью нейтрофилов, с выраженной атрофией, изъязвлением и формированием грануляционной ткани.

Ведение пациента осуществлялось исходя из основного патологического синдрома, обусловленного воспалительными изменениями толстого и тонкого кишечника. Рабочий диагноз: Болезнь Крона, толсто-тонкокишечное поражение, нестенозирующий неперитрирующий вариант, тяжелое течение.

Проводилось следующее лечение: преднизолон, месалазин, метронидазол, альбумин, панкреатин. Выписан с улучшением: стул 4 раза в сутки без патологических примесей, без лихорадки с рекомендациями: медрол 4 мг/сутки внутрь, месалазин 2,4 г/сутки внутрь. В течение последующего года уйти от глюко-

кортикостероидов не удалось. Присутствовали в анализах мочи белок до 0,07–0,1 г/л, повышение АД, боли в животе.

Повторная госпитализация в июле 2013 года в связи с ухудшением общего состояния, сохраняющимися болями в животе, диарей, периодически лихорадкой. В общем анализе крови анемия легкой степени (Hb 96 г/л), СОЭ 35 мм/час. В биохимическом при поступлении: общий белок 43 г/л, альбумин 29 г/л; повышение ГГТП до 217 ИЕ/л; креатинин 151 мкмоль/л. В общем анализе мочи протеинурия до 0,07 г/л, мигрогематурия. При повторном эндоскопическом исследовании толстого кишечника спустя год от дебюта кишечной симптоматики обнаружено сужение просвета кишечника за счет воспаления, неправильной формы изъязвления, покрытые фибрином. При гистологическом исследовании во всех биоптатах признаки лимфоидной инфильтрации, язвенно некротический детрит, грануляции. Компьютерная томография органов брюшной полости 01.08.2013: определяется слоистое контрастирование сегментов кишки на уровне терминального отдела подвздошной, восходящего отдела ободочной, участками на уровне поперечно-ободочной, сигмовидной, практически всех отделов прямой кишки. В проекции купола слепой кишки, инфильтрация подслизистого слоя. Проведено следующее лечение: сульфасалазин, преднизолон, альбумин, ванкомицин, препараты железа, энтеральное питание, циластатин. Начата терапия азатиоприном. Состояние пациента стабилизировалось.

При анализе истории болезни, очевидно, что локализация изменений и морфологические данные не соответствуют ни язвенному колиту, ни болезни Крона. В то же время дебют заболевания указывает на вероятность системного васкулита. Имеются 6 диагностических критериев узелкового полиартериита: похудение, сетчатое ливедо, миалгии, множественные мононевриты, повышение диастолического АД, повышение креатинина. В данном случае начало заболевания протекало с вовлечением периферической нервной системы, спустя год развились симптомы поражения толстого и тонкого кишечника. Стабилизация была достигнута в результате применения иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, представленные собственные клинические наблюдения, сопоставленные с данными литературы, свидетельствуют о сложностях дифференциального диагноза воспалительных заболеваний кишечника с отдельными системными васкулитами. С нашей точки зрения это обусловлено общностью органных поражений, которые для воспалительных заболеваний кишечника являются внекишечными проявлениями. Таким образом, при наличии абдоминального синдрома мы должны вспомнить казалось бы далекие от гастроэнтерологии заболевания: узелковый полиартериит и болезнь Бехчета.

Литература

1. Алекберова, З. С. Болезнь Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2013. 51 (1). 52–58.

2. *Маев, И. В., Андреев Д. Н.* Молекулярно-генетические механизмы развития болезни Крона. Мол. мед. – 2014. – № 3. – С. 21–27.

3. *Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации* Воспалительная болезнь кишечника: глобальные перспективы. Июнь, 2009. <http://www.worldgastroenterology.org/>.

4. *Calamia, K. T., Wilson F. C., Icen M. et al.* Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009. 61(5). 600–604.

5. *De Menthon, M., Lavalley M. P., Maldini C. et al.* HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009. 61(10). 1287–96.

6. *Dotan, I.* Serologic markers in inflammatory bowel disease: tools for better diagnosis and disease stratification. *Expert rev. Gastroenterol Hepatol.* 2007. 1. 265

7. *Fernandes, S. R., Samara A. M., Magalhães E. P. et al.* Acute cholecystitis at initial presentation of polyarteritis nodosa. *Clin Rheumatol.* 2005. 24(6). 625–7.

8. *Flaherty, J., Bradley, E. L.* 3rd. Acute pancreatitis as a complication of polyarteritis nodosa. *Int J Pancreatol.* 1999; 25:53–57.

9. *Ghosh, A. K., Sakhuja V., Malik N. et al.* Pancreatic pseudocyst A rare complication of polyarteritis nodosa. *Digestive Diseases and Sciences.* 1993. 38(7). 1347–1350.

10. *Hampe, J., Grebe J., Nikolaus S. et al.* Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet.* 2002. 11. 1661–5.

11. *Hatemi, G., Silman A., Bang D. et al.* EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008. 67(12). 1656–62.

12. *International Study Group for Behçet's Disease.* Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990. 5. 1078-80.

13. *Kim, J. S., Lim S. H., Choi I. J. et al.* Prediction of the clinical course of Behçet's colitis according to macroscopic classification by colonoscopy. *Endoscopy.* 2000. 32(8):635–40.

14. *Kobayashi, K., Ueno F., Bito S. et al.* Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol.* 2007. 42(9):737–45.

15. *Kokturk, A.* Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012:690390. [Medline]. [Full Text].

16. *Krause, I., Yankevich A., Fraser A. et al.* Prevalence and clinical aspects of Behçet's disease in the north of Israel. *Clin. Rheumatol.* 2007. 26(4). 555–60.

17. *Lee, S. K., Kim B. K., Kim T. I., Kim W. H.* Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic. *Endoscopy.* 2009. 41(1). 9–16.

18. *Lightfoot, R. W. Jr., Michel B. A., Bloch D. A. et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990. 33(8). 1088–93.

19. *Maeshima, K., Ishii K., Inoue M. et al.* Behçet's disease complicated by multiple aseptic abscesses of the liver and spleen. *World J Gastroenterol.* 2013. 19(20). 3165–8.

20. *Martin-Blondel, G., Camara B., Selves J. et al.* Etiology and outcome of liver granulomatosis: a retrospective study of 21 cases. *Rev Med Interne.* 2010. 31(2). 97–106

21. *Mnif, N., Chaker M., Oueslati S. et al.* Abdominal polyarteritis nodosa: angiographic features *J Radiol.* 2004. 85(5). 635–8.

22. *Mosli, M., Al Beshir M., Al-Judaibi B. et al.* Advances in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease: Challenges and uncertainties. *Saudi J Gastroenterol.* 2014. 20 (2): 81–101.

23. *Nikolaus, S., Schreiber S.* Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2007. 133(5). 1670–89.

24. *Oztürk, M. A., Ozbalkan Z., Onat A. M. et al.* Decreased protein Z concentrations complicating the hypercoagulable state of Behçet's disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003. 9(3). 259–63.

25. *Pagnoux, C., Seror R., Henegar C. et al.* Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010. 62(2). 616–26.

26. *Rabbett, H., Elbadri A., Thwaites R. et al.* Quality of life in children with Crohn's disease. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996. 23(5). 528–33.

27. *Shetty, S., Ghosh K.* Thrombophilic dimension of Budd chiari syndrome and portal venous thrombosis-a concise review. *Thromb Res.* 2011. 127(6). 505–12.

28. *Trepo, C., Guillevin L.* Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun.* 2001. 16(3). 269–74.

29. *Xavier, R. J., Podolsky D. K.* Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007. 448(7152):427–34.