

# Редкие формы хронических воспалительных заболеваний толстой кишки

**Микроскопический колит относится к особой форме хронических воспалительных заболеваний кишечника. Данный вид колита диагностируется в случаях наличия у больного водянистой диареи и схваткообразных болей в животе при нормальной рентгенологической и эндоскопической картине толстой кишки, при этом воспалительные признаки обнаруживаются лишь при гистологическом исследовании последней.**

В настоящее время различают два варианта микроскопического колита: лимфоцитарный и коллагеновый.

Коллагеновый колит был впервые описан С.С. Lindstrom в 1976 г., а лимфоцитарный — А. Read и соавт. в 1980 г.

## Лимфоцитарный колит

К характерным признакам лимфоцитарного колита относят дистрофию эпителиоцитов, выраженную лимфоплазмочитарную инфильтрацию поверхностного эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. В отличие от гистологической картины здоровых людей, больных острым бактериальным или язвенным колитом, у которых на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки толстой кишки приходится 4,4-5,2 лимфоцита, при лимфоцитарном колите число межэпителиальных лимфоцитов составляет не менее 24 на 100 эпителиальных клеток. При этом лимфоциты распределяются не равномерно, а отдельными группами, скапливаясь преимущественно в восходящем отделе ободочной и куполе слепой кишки. В собственной пластинке слизистой увеличивается число эозинофилов, содержание нейтрофильных гранулоцитов изменяется незначительно. В отдельных участках слизистой оболочки толстой кишки отмечаются уплощение и слущивание эпителия, а также исчезновение крипт.

**Этиология и патогенез** лимфоцитарного колита неизвестны. Некоторые авторы предполагают связь этого заболевания с пищевой аллергией. V. Verkarrel и соавт. (2003) обнаружили лимфоцитарный колит у 6 из 11 больных рефрактерной целиакией и у 2 из 3 больных леченной целиакией. Авторы находили у больных рефрактерной целиакией при иммунофенотипическом исследовании моноклональные межэпителиальные лимфоциты в эпителии слизистой оболочки не только тонкой кишки, но и желудка и толстой кишки. Тем не менее прямая связь лимфоцитарного колита с повышенной чувствительностью к глютену не подтверждается данными серологических исследований и результатами применения аглютеновой диеты.

Предполагается аутоиммунное происхождение лимфоцитарного колита. Основанием к этому служит сочетание данного заболевания с аутоиммунным тиреоидитом, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, идиопатическим фиброзом легких, пернициозной анемией, ревматоидным артритом, увеитом, синдромом Шегрена. В пользу аутоиммунного генеза лимфоцитарного колита свидетельствует обнаружение в сыворотке крови больных антинуклеарных и антимикросомальных антител, а также повышенная частота выявления антигена гистосовместимости HLA-A1

и более низкая частота обнаружения HLA-A3. По данным ряда авторов, провоцирующую роль в возникновении лимфоцитарного колита, по-видимому, играют некоторые лекарственные препараты, в частности ранитидин и карбамазепин.

**Клиническая картина.** Заболеваемость составляет 2-3 случая на 100 тыс. населения в год [10], распространенность, по данным F. Fernandez-Banages (2005), — 3,7-9,8 случая на 100 тыс. населения. Заболевание встречается у лиц пожилого возраста старше 50 лет, одинаково часто выявляется у мужчин и женщин. Согласно данным 5-летнего популяционного исследования, проведенного в Италии (F. Fernandes и соавт., 1999), частота лимфоцитарного колита в 3 раза выше частоты коллагенового колита и с высокой долей вероятности данная патология должна рассматриваться как одна из главных причин развития водянистой диареи у пожилых женщин.

Клинически заболевание проявляется учащенным обильным жидким стулом до 4-6 раз в сутки, иногда сопровождающимся схваткообразными болями в животе. Диарея носит интермиттирующий характер, возможны длительные эпизоды спонтанной ремиссии. У пациентов снижается масса тела, в то же время крайне редко наблюдается синдром мальабсорбции с развитием гипоальбуминемии и анемии. Клинические симптомы заболевания могут существовать в течение нескольких лет до установления правильного диагноза. При длительном течении в единичных случаях лимфоцитарный колит трансформируется в коллагеновый.

**Диагностика.** Диагноз микроскопического колита можно предположить при наличии у больного водянистой диареи, продолжающейся свыше 4 недель. При лабораторном обследовании каких-либо существенных отклонений от нормальных значений не наблюдается за исключением незначительного повышения скорости оседания эритроцитов. Эндоскопическая и рентгенологическая картина толстой кишки также остается нормальной. Для постановки точного диагноза необходимо проведение биопсии слизистой оболочки. При этом важно брать биоптаты из слизистой оболочки не только сигмовидной ободочной кишки, но и из проксимальных отделов толстой кишки, поскольку свойственные лимфоцитарному колиту гистологические изменения часто выявляются именно в указанных отделах.

## Коллагеновый колит

Коллагеновый колит — вид колита, причиной которого является ненормальное связывание белка коллагена. Коллагеновый колит отличается атрофией поверхностного эпителия и наличием

субэпителиально расположенного слоя коллагеновых волокон III типа и фибронектина толщиной от 10 до 100 мкм. В норме толщина субэпителиального слоя коллагена составляет от 2 до 5 мкм и представлена преимущественно коллагеном IV типа. При коллагеновом колите могут отмечаться участки повреждения эпителия слизистой оболочки с лимфоцитарной инфильтрацией. Такая инфильтрация сопровождается уплощением или уменьшением площади поверхности эпителиальных клеток. Кроме того, деформированные или воспаленные крипты, которые обнаруживаются при язвенном колите, при коллагенозном колите отсутствуют. Не наблюдается и истощения бокаловидных клеток, часть воспалительного инфильтрата может быть представлена эозинофилами.

**Этиология и патогенез** также до настоящего времени не выяснены. Предполагается, что антигенное раздражение, исходящее из просвета кишечника (микроорганизмы, токсины, лекарственные средства, желчные кислоты), запускает иммунное воспаление, проявляющееся инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами с последующим субэпителиальным отложением коллагеновых волокон [1, 2]. Поскольку коллаген III типа образуется прежде всего при регенерации, высказывается предположение, что его повышенная продукция является следствием нарушения функции фибробластов в ответ на действие неизвестного раздражителя. В качестве раздражителя могут выступать нестероидные противовоспалительные препараты, длительный прием которых предшествует развитию заболевания более чем у половины больных. При этом с момента начала приема нестероидных противовоспалительных средств до возникновения диареи проходит в среднем около 5 лет. Описан случай развития коллагенового колита после приема симвастатина. Факторами риска являются курение и применение определенных препаратов, в частности H<sub>2</sub>-гистаминоблокаторов и ингибиторов протонной помпы. Данные о том, способствует ли инфекция развитию данного заболевания, остаются противоречивыми. Инфекционная гипотеза подтверждается тем фактом, что в ряде случаев эффективно применение антибиотиков. Обсуждается патогенетическая роль *Clostridium difficile* в формировании коллагенозного колита [13, 14]. В последние годы было показано, что у больных коллагенозным колитом повышается титр антител к *Yersinia enterocolitica*. В частности, в исследованиях J. Vohr и соавт. (2002) показано, что антитела к иерсиниям выявляются у больных коллагенозным колитом достоверно чаще, чем у здоровых лиц контрольной

группы (соответственно у 9 из 32 и 1 из 17;  $p = -0,0078$ ). S. Miehke и соавт. (2003) обнаружили антитела к иерсиниям класса IgA у 82,3%, а IgG — у 73,4% больных коллагенозным колитом. Однако, поскольку при микробиологических исследованиях кала, проведенных у всех больных, не удалось получить культуру микроорганизмов, что подтверждало бы персистенцию иерсиниозной инфекции, ее роль в развитии коллагенозного колита пока еще остается недостаточно ясной. Выявлено, что в некоторых семьях коллагенозный колит развивается чаще, что свидетельствует о возможной роли генетических факторов в его развитии.

Аутоиммунный характер развития коллагенового колита подтверждается нередким его сочетанием с синдромом Шегрена, спру, сахарным диабетом, аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, псориазом, синдромом Рейно.

**Клиническая картина.** Распространенность коллагенового колита составляет 10-15,7 на 100 тыс. населения, а заболеваемость — 0,6-2,3 случая на 100 тыс. населения в год [12]. В скандинавских странах частота коллагенозного колита достигает 4,9 на 100 тыс. населения. Эти цифры постоянно растут на протяжении уже многих лет. Остается неясным, повышается ли собственная распространенность заболевания или же по мере увеличения настороженности со стороны врачей улучшается его диагностика (F. Fernandez-Banages, 2005). Как правило, коллагеновый колит обнаруживают у пациентов среднего или пожилого возраста, хотя описаны случаи заболевания и у детей. Заболевание у женщин встречается в 10-20 раз чаще, чем у мужчин. В анамнезе у больных имеется диарея, которая бывает, как правило, объемной (до 4 л в сутки) и водянистой, возникает обычно в ночное время и носит интермиттирующий характер. Установлено, что у пациентов с коллагенозным колитом нарушено всасывание воды и электролитов в толстой кишке, что предположительно и является причиной возникновения водянистой диареи в большом количестве случаев. Ранее предполагалось наличие связи между частотой и объемом испражнений и толщиной и распространенностью коллагенового слоя. Последние исследования показали, что тяжесть диареи обуславливается не толщиной коллагенового слоя, а выраженностью воспаления. Примесь крови и слизи в кале наблюдается редко.

Более чем у половины больных диарейный синдром сопровождается болью в животе спастического характера, иногда — тошнотой и рвотой, снижением массы тела. У 10% пациентов отмечаются воспалительные изменения суставов в виде моно- или полиартрита с поражением лучезапястных суставов и суставов кисти.

Чаще всего коллагеновый колит имеет в целом доброкачественное течение

и благоприятный прогноз. Лишь у пациентов с множественными внекишечными аутоиммунными проявлениями возможен неблагоприятный исход. В остальных случаях, несмотря на длительное течение, симптоматика нередко исчезает спонтанно. Связь между коллагеновым колитом и раком толстой кишки не выявлена.

**Диагностика.** Диагноз коллагенового колита основывается на результатах гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. При этом в биоптатах обнаруживаются утолщенные субэпителиальные коллагеновые волокна толщиной до 10 мкм, воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке. Микроскопические изменения при данном заболевании очень сходны с таковыми при лимфоцитарном колите за исключением отложения тяжелей коллагена. Было высказано предположение, что эти два заболевания являются двумя последовательными проявлениями одного и того же состояния, так как в описанных случаях коллагеновый компонент возникал и развивался, в то время как воспалительный компонент оставался неизменным. Коллагеновый колит часто распространяется небольшими участками (островками), поражая любой участок ободочной кишки или терминального отдела подвздошной кишки. Таким образом, нельзя абсолютно точно поставить диагноз до тех пор, пока не будет выполнена колоноскопия с мультицентричным забором ткани для гистологического исследования, вплоть до слепой и восходящего отдела ободочной кишки.

Результаты физикального исследования, данных ирригоскопии и колоноскопии, как правило, не отличаются от нормы. Часто наблюдается необъяснимое, длительное увеличение скорости оседания эритроцитов. В копрограмме у 50% больных микроскопическим колитом выявляется стеаторея и повышение количества лейкоцитов в кале.

**Подходы к лечению лимфоцитарного и коллагенового колита** идентичны [2]. В первую очередь следует отменить больному лекарственные препараты, которые могли спровоцировать развитие микроскопического колита, в частности НПВП, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы, статины, карбамазепин. Проводится коррекция диеты с исключением из рациона продуктов, способствующих усилению перистальтики толстой кишки (крепкий кофе, шоколад, жирные сорта мяса и рыбы, копченые продукты, свежие овощи и фрукты, сдоба, изделия с кремом, концентрированные соки, алкоголь, холодные и газированные напитки, кулинарные жиры, изделия из пшеничной, перловой, ячменной крупы, цельное молоко, кислый творог, жирная сметана, мороженое).

Используются немедикаментозные фитотерапевтические методы лечения. Рекомендуются отвары растений, содержащих дубильные вещества, в частности корневище и корень кровохлебки (иван-чай) по 1 столовой ложке 5-6 раз в день, корневища лапчатки по 1 столовой ложке 3 раза в день, плоды черемухи по полстакана 2-3 раза в день, настой соплодий ольхи (1:20) по 1 столовой ложке 3-4 раза в день, отвар плодов черники или коры дуба по 2 столовых ложки 3 раза в день.

Медикаментозное лечение носит эмпирический характер [2]. Препараты подбирают исходя из соображений их безопасности и минимального числа побочных эффектов. При минимальной выраженности клинической симптоматики достаточно хороший эффект достигается назначением антидиарейных препаратов, в частности лоперамида в дозе 2-4 мг внутрь однократно с последующим приемом по 2 мг после каждого акта дефекации, не превышая суточную дозу — 16 мг.

При недостаточной эффективности монотерапии лоперамидом целесообразно дополнительное назначение энтеросорбентов (холестирамин, полифепан, энтеросгель). Эти препараты способствуют связыванию желчных кислот и бактериальных токсинов в толстом кишечнике, которые могут участвовать в патогенезе диареи. Холестирамин назначается в дозе 4 г (1 пакетик) 1-3 раза в сутки перед едой, энтеросгель по 1 столовой ложке 3 раза в день через 2 ч после приема пищи.

Хороший эффект в лечении легких форм микроскопического колита достигается при назначении вяжущих и обволакивающих средств, обладающих антидиарейным, противовоспалительным и антибактериальным действием, в частности препаратов висмута, смекты, таннальбина. Дозировка висмута субсалицилата составляет 0,35 г внутрь 3 раза в сутки, смекты — по 1 пакету 3-4 раза в день перед едой. Продолжительность терапии составляет до 2 месяцев.

В случаях, когда заболевание имело острое начало, сопровождалось повышением количества лейкоцитов в кале и увеличением СОЭ, возможно применение антибактериальных препаратов, в частности метронидазола по 500 мг внутрь 3 раза в день, ципрофлоксацина по 500 мг внутрь 2 раза в сутки или тетрациклина по 200 мг внутрь 4 раза в сутки.

При сохраняющейся диарее на фоне вышеперечисленной терапии, хорошего эффекта можно достичь с помощью применения препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) — месалазина. Препараты 5-АСК уменьшают активность воспалительного процесса, ингибируя синтез метаболитов арахидоновой кислоты, активность нейтрофильной липоксигеназы. Они также тормозят миграцию, дегрануляцию и фагоцитоз нейтрофилов. Иммуномодуляторное действие 5-АСК проявляется и в подавлении секреции лимфоцитами иммуноглобулинов.

Месалазин назначается в дозе 1,5-3 г в сутки на 1-2 месяца до достижения клинического эффекта, после чего продлевают поддерживающую терапию еще на 2-3 месяца с постепенным снижением суточной дозы вплоть до полной отмены.

При выраженной клинической активности, а также при отсутствии эффекта от лечения препаратами 5-АСК показано применение преднизолона. Начальная доза составляет обычно 30-40 мг в сутки. Через 4-6 нед лечения при достижении ремиссии дозу постепенно снижают в течение 8 нед (на 5 мг в неделю) до достижения поддерживающей дозы 5-10 мг в сутки или полной отмены с переходом на препараты 5-АСК. Длительность приема системных стероидов ограничивают системные побочные проявления, а также малая

эффективность в поддержании клинической ремиссии.

В настоящее время базисным препаратом для лечения микроскопических колитов, эффективность которого оправдана с позиций доказательной медицины, является топический стероид будесонид. Он легко проникает через клеточные мембраны, высвобождается в подвздошной кишке, быстро подвергается метаболизму в печени и становится биологически неактивным. Преимуществом будесонида является его максимальная концентрация в очаге воспаления, в слизистой оболочке толстой кишки, а также отсутствие его системного действия, что обуславливает минимальное количество побочных эффектов. При коллагенозных колитах будесонид назначается в дозе 9 мг в сутки внутрь (по 3 мг 3 раза в сутки) до достижения ремиссии. В рамках трех плацебо-контролируемых исследований [4, 9, 11] общей численностью — 94 пациента, показано, что будесонид является высокоэффективным для лечения коллагенозного колита. В самом крупном из этих исследований участвовал 51 пациент с гистологически подтвержденным коллагеновым колитом, которых в течение 6 нед лечили будесонидом в дозе 9 мг/сут или плацебо. В группе, принимавшей будесонид, 87% пациентов достигли клинической ремиссии, в то время как в группе, принимавшей плацебо, всего 14% пациентов. Гистологическое улучшение достигнуто в 61 и 4,5% случаев соответственно. Данные метаанализа выявили клиническое улучшение у 81% пациентов с улучшением гистологических показателей у 72% [6]. Эти данные недавно были подтверждены анализом Cochrane [5]. Предварительное плацебо-контролируемое исследование лимфоцитарного колита дало такие же положительные результаты с уровнем клинической ремиссии через 5 нед 86 и 47%. Эффективность будесонида доказана не только для лечения обострений микроскопических колитов, но и для поддержания клинической ремиссии коллагенозного колита. В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (O. Bonderup et al, 2009), в котором приняли участие 42 пациента с гистологически подтвержденным коллагенозным колитом, клинически проявляющимся диареей более 3 раз в сутки, в течение 6 нед назначали будесонид перорально в дозе 9 мг/сут. В дальнейшем больных, достигших ремиссии, рандомизировали на 2 группы по 17 человек: больным основной группы в течение 24 нед проводили поддерживающую терапию будесонидом в дозе 6 мг/сут, пациенты второй группы получали плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что поддерживающая терапия будесонидом позволила сохранить состояние клинической ремиссии у 76,5% больных, прием плацебо — лишь у 12% (p<0,001). Через 48 нед (по окончании периода последующего наблюдения, когда пациенты обеих групп не принимали никаких препаратов) этот показатель составил 23,5 и 12% соответственно. Также было продемонстрировано, что длительное применение будесонида у пациентов, страдающих коллагенозным колитом, характеризуется хорошей переносимостью. Таким

образом, будесонид может рассматриваться в качестве препарата первой линии для лечения коллагенозного колита.

В качестве новых направлений терапии микроскопических колитов изучается возможность применения пробиотиков, в частности штамма *E. coli* Nissle 1917. В пилотном исследовании, проведенном A. Tromm (2004) у 14 больных коллагенозным колитом, получавших 100 мг *E. coli* Nissle 1917 2 раза в день, получены следующие результаты: у 11 больных (78,6%) на фоне терапии отмечалось достоверное уменьшение частоты стула, тогда как 3 пациента (21,4%) не ответили на лечение. Частота стула уменьшилась с 7,6+4,8 до 3,7+5,8 в день (p=0,0034). Эти результаты послужили основанием для контролируемых исследований, которые продолжаются в настоящее время.

Попытки применения экстракта *Boswellia serrata* (ладана) у больных коллагенозным колитом, по данным пилотного исследования, не подтвердили эффективность этого препарата (Madisch et al, 2005).

В случаях рефрактерного течения коллагенового и лимфоцитарного колита проводится хирургическое лечение — наложение илеостомы, которое позволяет достичь клинической и гистологической ремиссии у данной категории больных.

Таким образом, имеющаяся у пациента длительная диарея при отсутствии патологических эндоскопических и радиологических признаков служит поводом для обязательного гистологического исследования биоптатов слизистой толстой кишки для диагностики микроскопического колита. Достаточно высокая эффективность лечения лимфоцитарного и коллагенового колита с помощью топических и системных стероидов, препаратов висмута, производных 5-АСК, обуславливают относительно благоприятный прогноз данных заболеваний.

## Литература

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С. и соавт. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение // РЖГГК. — 2006. — № 6. — с. 56-61.
- Шептулин А.А. Лимфоцитарный и коллагеновый колит. // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — № 6. — с. 5-8.
- Barta Z., Toth L., Szabo G.G., Szegedi G. Collagenous colitis: constipation or diarrhea? // Gut. — 2003; 52: 1230.
- Baert F. et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up // Gastroenterology. — 2002; 122: 20-25.
- Chande N., McDonald J. Intervention for treating collagenous colitis: A Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group systematic review of randomized trials // Am. J. Gastroenterol. — 2004; 99: 2459-2465.
- Feyen B. et al. Meta-analysis: Budesonide treatment for collagenous colitis // Aliment. pharmacol. ther. — 2004; 20: 745-749.
- Lindstrom G.G. Collagenous colitis with watery diarrhea—a new entity // Path. Europ. — 1976. — Vol. 11. — p. 87-89.
- Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M. et al. Lymphocytic («microscopic») colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. // Hum. Pathol. — 1989; 20: p.18-20.
- Miehle S. et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with morphometric analysis // Gut — 2002; 52:248-251.
- Olesen M., Eriksson S., Bohr J. et al. Microscopic colitis: a common diarrhea disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. // Gut 2004; 53:346-350.
- Tromm A., Griga T. et al. Budesonide for the treatment of collagenous colitis; first results of a pilot trial // Am. J. Gastroenterol. — 1999; 94:1871-1875.
- Tromm A. Microscopic colitis: collagenous and lymphocytic colitis. — 2007. — 32 p.
- Vesoulis Z., Lozanski G., Loidice T. Synchronous occurrence of collagenous colitis and pseudomembranous colitis // Can. J. Gastroenterol. — 2000. — N 14. — p. 353-358.
- Yuan S., Reyes B., Bronner M. Pseudomembranous collagenous colitis // Am. J. Surg. Pathol. — 2003. — N 27. — p. 1375-1379.