

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет

имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: проф., д.м.н. Демко И.В.

Проверила: к.м.н., ассистент Песегова М.В.

Реферат

«Болезнь Крона»

Выполнила: врач-ординатор
Орлова Кристина Эдуардовна

Красноярск 2022

Оглавление

1. Определение	3
2. Этиология и патогенез заболевания	3
3. Классификация заболевания	5
4. Клиническая картина заболевания.....	6
5. Диагностика.....	8
6. Лечение	9
7. Профилактика.....	12
8. Список литературы.....	12

Определение

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений

Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе БК, не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей. Также при ВЗК отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развиваются под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекции, ассоциированные с *Clostridioides difficile*.

Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17- клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов 12 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК, но не для язвенного колита (ЯК), саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток.

При БК могут поражаться любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел. БК, в отличие от ЯК, не может быть излечена ни терапевтическими, ни хирургическими методами.

Классификация заболевания или состояния

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация (таблица 1).

Монреальская классификация БК по локализации поражения

L1 Терминальный илеит: болезнь ограничена терминальным отделом подвздошной кишки или илеоцекальной областью (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки)

L2 Колит: любая локализация воспалительного очага в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ

L3 Илеоколит: терминальный илеит (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером

L4 Верхний отдел ЖКТ: поражение проксимальнее терминального отдела (исключая полость рта)

По распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК:

Поражение протяженностью менее 30 см. Чаще используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны;

Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. По характеру течения выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);

2. Хроническое течение (более 6 месяцев от дебюта заболевания).

Распространенную БК:

Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущего обострения, наличием внекишечных проявлений и осложнений, протяженностью поражения, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако, для формулировки диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения, для чего используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России, индекс Харви-Брэдшоу. Существует также ИАБК (индекс активности БК - индекс Беста; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях ввиду сложности его расчета, в соответствии с которым выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую активную БК (Приложения Г1-3). Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

БК классифицируется в зависимости от фенотипического варианта заболевания:

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая (синонимы в русскоязычной литературе – просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе – luminal) - воспалительный характер течения заболевания, которое никогда не было осложненным (в любое время в ходе болезни);

2. Стриктурирующая (стенозирующая) – сужение просвета кишки (по данным лучевых и/или эндоскопических методов или по результатам хирургического вмешательства);

3. Пенетрирующая (синонимы рус. – свищевая, англ. fistulising) возникновение интраабдоминальных свищей, и/или воспалительного инфильтрата с абсцессом в любое

время в течении болезни, исключая послеоперационные интраабдоминальные осложнения;

4. Периаанальная (наличие периаанальных поражений: свищи, анальные трещины, периаанальные абсцессы) могут быть в сочетании с любой из указанных форм, а также быть самостоятельным проявлением периаанальной БК.

Классификация БК в зависимости от ответа на гормональную терапию соответствует таковой для ЯК. Выделяют:

1. Гормональная резистентность:

1.1 В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона, в течение более чем 7 дней;

1.2 В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 0,75-1 мг/кг массы тела преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

2.1 Увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;

2.2 Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

Клиническая картина заболевания или состояния

К наиболее частым клиническим симптомам БК относятся хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев без примеси крови, боль в животе, лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, а также периаанальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки).

У значительной доли пациентов могут обнаруживаться внекишечные проявления заболевания (табл.1)

Таблица 1

Аутоиммунные, связанные с активностью заболевания	Аутоиммунные, не связанные с активностью заболевания	Обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями
Артропатии (артралгии, артриты) Поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) Поражение слизистых (афтозный стоматит) Поражение глаз (увеит,	Анкилозирующий спондилит (сacroилеит) Первичный склерозирующий холангит (редко) Остеопороз,	Холелитиаз Стеатоз печени стеатогепатит Тромбоз периферических вен, тромбоэмболия

ирит, иридоциклит, эписклерит)	остеомалация Псориаз Псориатический артрит	легочной артерии Амилоидоз
-----------------------------------	---	-------------------------------

Клиническая картина на ранних этапах развития заболевания может быть не выражена, что замедляет диагностику. В этой связи при постановке диагноза у значительной части пациентов обнаруживаются симптомы, связанные с осложнениями БК. К осложнениям БК относят: наружные свищи (кишечно-кожные), внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные), инфильтрат брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры ЖКТ (с нарушением кишечной проходимости и без таковой), анальные трещины, парапроктит (при аноректальном поражении), кишечное кровотечение (редко).

Диагностика

Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение семи ключевых признаков заболевания [16]:

1. локализация в любом месте ЖКТ от полости рта до анального канала; хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение;
2. прерывистый характер поражения;
3. трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи;
4. фиброз: стриктуры;
5. лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления;
6. муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки;
7. наличие эпителиоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обнаружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком.

Диагноз должен быть подтвержден:

эндоскопическим и морфологическим методом и/или эндоскопическим и лучевым методом диагностики.

Эндоскопическими критериями диагностики БК являются регионарное (прерывистое) поражение слизистой оболочки, симптом «булыжной мостовой» (сочетание глубоких продольно ориентированных язв и поперечно направленных язв с островками отечной гиперемизированной слизистой оболочкой), линейные язвы (язвы-трещины), афты, а в некоторых случаях - стриктуры и устья свищей.

Рентгенологические проявления БК включают регионарное, прерывистое поражение, стриктуры, «булыжную мостовую», свищи и межкишечные или внутрибрюшные абсцессы.

Морфологическими признаками БК служат:

- Глубокие щелевидные язвы, проникающие в подслизистую основу или мышечный слой;
- Эпителиоидные гранулемы (скопления эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток), которые обычно обнаруживаются в стенке

резецированного участка и только в 15–36 % случаев – при биопсии слизистой оболочки);

- Фокальная (дискретная) лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;
- Трансмуральная воспалительная инфильтрация с лимфоидной гиперплазией во всех слоях кишечной стенки;
- Поражение подвздошной кишки со структурными изменениями ворсин, мукоидной или псевдопилорической метаплазией крипт и хроническим активным воспалением [33];
- Прерывистое поражение – чередование пораженных и здоровых участков кишки (при исследовании резецированного участка кишки).

В отличие от ЯК, крипт-абсцессы при БК формируются редко, а секреция слизи остается нормальной.

Жалобы и анамнез

При опросе пациента стоит обратить внимание на частоту и характер стула, длительность данных симптомов, наличие примеси крови, характер болей в животе, наличие эпизодов повышения температуры тела, появление анемии неясного генеза, симптомов кишечной непроходимости, перианальных осложнений (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки), внекишечные проявления заболевания [11] (Таблица 2). При сборе анамнеза стоит обратить внимание на наличие аутоиммунных проявлений, связанных и не связанных с активностью воспалительного процесса, а также на симптомы, связанные с осложнениями БК. Кроме того, следует уточнить характер начала заболевания, информацию о поездках в южные страны, непереносимости пищевых продуктов, приеме лекарственных препаратов (включая антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), курении и семейном анамнезе.

Лабораторные диагностические исследования

- Определение уровня общего гемоглобина, железа, трансферрина и ферритина, гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов крови и скорости оседания эритроцитов (СОЭ)
- Определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, общего белка, альбуминов в крови, натрия, калия в крови, определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в крови
- Пациентам с БК при необходимости оценки или мониторинга активности воспаления в кишечнике рекомендовано выполнять анализ кала на фекальный кальпротектин
- Пациентам с БК при недавно проведенном курсе антибиотикотерапии или пребывании в стационаре рекомендовано выполнять копрологическое исследование для исключения острой кишечной инфекции, исследование на наличие токсинов клостридии диффициле (*Clostridium difficile*) для исключения клостридиальной инфекции
- Пациентам с подозрением на БК при первичной диагностике **рекомендуется** выполнять микроскопическое исследование кала на гельминты с применением методов обогащения для исключения паразитарной инфекции

Инструментальные диагностические исследования

- Ректороманоскопия
- Пациентам с симптомами кишечной непроходимости рекомендуется обзорная рентгенография брюшной полости для подтверждения данного состояния
- Колоноскопия
- ФГС
- проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или компьютерной томографии (КТ) с контрастированием кишечника, также для исключения осложнений основного заболевания в виде инфильтратов брюшной полости, межкишечных, межорганных свищей, перфораций, стриктур
- Пациентам с острой атакой БК или при первом обращении рекомендовано проведение биопсии слизистой оболочки кишки в зоне поражения и патолого-анатомическое исследование биопсийного материала для уточнения диагноза

Лечение

Консервативное лечение

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [36].

Всем пациентам с БК рекомендовано определять вид консервативного или хирургического лечения на основании тяжести атаки, протяженности и локализации воспаления в ЖКТ, наличия внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктура, абсцесс, инфильтрат), длительности анамнеза, эффективности и безопасности ранее проводившейся терапии, а также риска развития осложнений БК [37,38]. При выборе терапии необходимо обратить внимание на наличие у пациента факторов неблагоприятного прогноза заболевания на момент установления диагноза (возраст пациента < 40 лет, распространенное (> 100 см) поражение тонкой кишки, ранняя потребность в назначении системных стероидов, наличие перианальной болезни Крона, а также пенетрирующая форма (В3), вовлечение верхних отделов ЖКТ (L4), отсутствие заживления слизистой оболочки при достижении клинической ремиссии, статус курильщика, наличие эпителиоидных гранулем, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний).

Цели терапии всех форм БК соответствуют стратегии «лечения до достижения цели» («treat to target»)

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК даже при радикальном удалении всех пораженных

сегментов кишечника, необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК, условно подразделяются на:

1. Средства для индукции ремиссии: системные глюкокортикостероиды (преднизолон** и метилпреднизолон**) и топические (будесонид), в комбинации с иммуносупрессорами (азатиоприн** (АЗА), #меркаптопурин** (МП), #метотрексат** (МТ)), биологические генно-инженерные препараты: ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб**, адалимумаб** и цертолизумаба пэгол**), ингибиторы интерлейкина (устекинумаб**) и селективные иммунодепрессанты (ведолизумаб**), а также антибиотики.

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммунодепрессанты (АЗА**, #МП**), биологические препараты (инфликсимаб**, адалимумаб**, цертолизумаба пэгол** устекинумаб** и vedoлизумаб**).

3. Вспомогательные симптоматические средства: препараты для коррекции анемии, препараты для коррекции белковых и электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.

Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а также назначаться более 12 недель

Мониторинг эффективности и побочных эффектов лекарственной терапии

В период терапии кортикостероидами пациенты нуждаются в мониторинге уровня глюкозы крови.

В период терапии иммунодепрессантами необходимы контрольные общие анализы крови и биохимические анализы крови с учетом уровня лейкоцитов и печёночных ферментов (в начале лечения раз в две недели, далее раз в месяц в течение первых 6 месяцев терапии, далее раз в три месяца).

Кроме того, перед проведением биологической терапии и далее каждые 6 месяцев согласно приказу Минздрава России (№ 124н от 21.03.2017 «Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза») обязательными являются консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном: проба Манту, диаскин-тест).

Пациентам до назначения лечения иммунодепрессантами, включая ГИБП (ингибиторами фактора некроза опухоли альфа) и на фоне лечения рекомендуется проводить определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) иммуноферментным методом (ИФА) в крови или определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу

иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.

Хирургическое лечение БК

Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ. Невозможность радикального излечения пациентов с БК нередко приводит к повторным резекциям, увеличивая риск синдрома короткой кишки. Современная тактика хирургического лечения БК направлена на выполнение ограниченных резекций, а при возможности – проведение органосохраняющих вмешательств (стриктуропластика, дилатация стриктур) [70]. У пациентов с осложненной формой БК, перенесших хирургическое лечение, применение биологической терапии в анамнезе ассоциировано с увеличением послеоперационных септических осложнений. В связи с этим необходимо с осторожностью прибегать к назначению биологической терапии у пациентов, которым планируется хирургическое лечение. При этом, безопасный период времени отмены биологического препарата перед оперативным вмешательством, неизвестен.

Последние результаты исследований и мета-анализов показали увеличение риска возникновения послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза, возникновение внутрибрюшных абсцессов, плохого заживления ран у пациентов, получавших биологическое лечение перед хирургическим вмешательством.

Показаниями к оперативному вмешательству при БК служат острые и хронические осложнения, а также неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития.

К острым осложнениям БК относят кишечное кровотечение, перфорацию кишки и токсическую дилатацию ободочной кишки.

Профилактика

БК характеризуется прогрессирующим поражением кишечника. На момент установления диагноза осложнения (стриктуры, свищи) обнаруживаются лишь у 10-20% пациентов, в то время как в течение 10 лет подобные осложнения развиваются у >90% пациентов. В течение 10 лет хирургическое вмешательство в связи с осложнениями и/или неэффективностью консервативной терапии выполняется у половины пациентов с БК, а у 35-60% в течение 10 лет после операции развивается рецидив заболевания. Гормональная зависимость при БК в течение 10 лет хотя бы раз констатируется у 30% пациентов [120].

В связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную (пожизненную терапию) и проходить регулярный (пожизненный) мониторинг активности заболевания. Контроль активности заболевания позволяют не только инструментальные методы исследования, но и лабораторные методы анализа маркеров воспаления, в первую очередь, уровня фекального

кальпротектина, концентрация которого в стуле коррелирует со степенью язвенного поражения ЖКТ.

Периодичность и объем диспансерного наблюдения определяется индивидуально, но у большинства пациентов рекомендовано:

Каждые 3 месяца выполнять исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, а также исследование уровня кальпротектина в кале.

Пациентам, получающим иммунодепрессанты, рекомендовано ежемесячно выполнять исследование уровня эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов крови, свободного и связанного билирубина, креатинина, мочевины, определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы в крови для оценки функции печени.

Пациентам рекомендовано ежегодно выполнять рентгенологическое или МР-исследование кишечника для исключения стриктурирующих и иных осложнений.

Пациентам рекомендовано ежегодно выполнять местный осмотр перианальной области и пальцевое исследование прямой кишки для исключения перианальных осложнений, а также при необходимости - УЗИ ректальным датчиком (при доступности экспертного исследования).

При динамическом нарастании уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, фекального кальпротектина) рекомендуется выполнять (илео)колоноскопию для оценки активности заболевания.

Список литературы:

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош, 2008.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. ГЭОТАР Медиа, 2008. – 754 с.
3. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. 2009. No 13. С. 38-44.
4. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011. No 15. С. 44-49
5. Щукина О.Б. Периаанальная болезнь Крона: диагностика и медикаментозная терапия. Фарматека. 2008. No 13. С. 22-30
6. Клинические рекомендации Болезнь Крона 2020