

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой д.м.н. проф. Таранушенко Т.Е.
Проверила: д.м.н. доц. Панфилова В.Н.

реферат

на тему «Болезнь Крона»

Выполнил врач-ординатор: Колохматова Л.В.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Этиология и патогенез.....	5
Клиника. Внекишечные проявления.....	8
Диагностика.....	13
Лечение.....	17
Список литературы.....	13
Приложения.....	25

Список сокращений

Анти-ФНО - антитела к фактору некроза опухолей

БК - болезнь Крона

ВЗК - воспалительное заболевание кишечника

ГКС - глюкокортикостероид

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

НПВП - нестероидное противовоспалительное средство

CDED - Crohn's Disease Exclusion Diet

EEN (ЭЭН) - Exclusive Enteral Nutrition - эксклюзивное энтеральное питание

PEN - (ЧЭП) - Partial Enteral Nutrition - частичное энтеральное питание

SCD - Specific Carbohydrate Diet - специфическая углеводная диета

CD Treatment-with-Eating Diet (CD-TREAT) - БК-лечение диетой с питанием

Введение

Болезнь Крона - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего ЖКТ с развитием местных и системных осложнений [1].

Данное заболевание относится к группе воспалительных заболеваний кишечника, к которым также относится язвенный колит. По уровню распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Заболеваемость болезнью Крона в педиатрической практике по прежнему растет и варьирует по некоторым источникам от 2,5 до 11,4 на 100 000, хотя недавний мета-анализ показал, что заболеваемость в Европе составляет от 9 до 10 на 100 000 человек [2].

Болезнь Крона является хроническим заболеванием, что подразумевает пожизненную терапию. Особое внимание следует уделять нутритивному статусу пациента, особенно в детской популяции. Это необходимо для оптимизации параметров физического и полового развития, минерализации костной ткани. Помимо этого, нутритивная поддержка специализированными смесями индуцирует ремиссию, что доказывают многочисленные исследования и, соответственно, является предпочтительным вариантом первой линии терапии. [3]

Актуальность изучения данной темы состоит в том, что заболеваемость данной нозологией растет с каждым годом, поражая в том числе детей и молодых людей трудоспособного возраста, сопровождаясь снижением качества жизни из-за хронизации процесса. Помимо этого актуальности данной проблеме придает наличие внекишечных проявлений (что может затруднять диагностику), высокий риск развития осложнений, частая инвалидизация [4].

Этиология и патогенез

Этиология воспалительных заболеваний кишечника, в том числе БК, точно не установлена: заболевание развивается в результате сочетания нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, дисбиоз, инфекционные агенты (чаще всего среди бактерий выступают триггерами *E.coli*, *L. monocytogenes*, среди вирусов - вирус кори) и различные факторы окружающей среды [1], [4], [5].

Выявлено более 100 генов, предрасполагающих к БК. Большинство из них контролирует взаимодействие иммунной системы с внешними антигенами: встречаются мутации NOD2, IL23R, ATG16L1, IRGM, NKX2-3, 1q24, 5p13, HERC2, CCNY, 10q21[3]. Однако связь с этими мутациями имеется не во всех этнических группах. Различные гены могут быть ответственны за ВЗК в разных регионах мира. Мутации генов влияют и на фенотипы ВЗК. Так, мутации в NOD2/CARD15 ассоциируются с БК тонкой кишки у детей и ранними стриктурами. Аллели HLA встречаются преимущественно при толстокишечной локализации, а гаплотип IBD5 — при перианальном поражении. Внекишечные осложнения связаны с аллелями HLA в области хромосомы 6 [4].

Более 50% генов, определяющих риск к развитию БК, ассоциированы и с другими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, что может объяснить возможность внекишечных проявлений [8]. Младенческие формы БК могут быть связаны с нарушением формирования иммунологической толерантности к собственной микробиоте кишечника вследствие мутации отдельных генов, например, IL-10, FOXP3, XIAP и др. [3], [7], [9],[10].

Особое внимание отводится концепции иммунопатогенеза, в соответствии с которой возникает аутоиммунная агрессия и происходит нарушение функционирования тканевой иммунной системы, ассоциированной с кишечником (GALT - Gut associated lymphoid tissue). В норме эта система не позволяет проникнуть потенциально патологическим агентам и не препятствует проникновению из кишечника нормальных агентов.

С другой стороны, GALT обеспечивает контроль иммунного ответа периферической иммунной системы, против патологических агентов, попавших в кишечник перорально. При БК повышается местная выработка антител и обнаруживается сдвиг соотношения секреции IgA и IgG в сторону увеличения продукции последнего и супрессией IgA [3]. Повышение местной выработки антител опосредует эффекторные функции (активацию комплемента, клеточную цитотоксичность). Цитокины (IL-1, IL-17, IL-23, IL-6, TNF-α) и факторы роста, секретируемые иммунocyтaми в воспаленном кишечнике, могут серьезно влиять на активное состояние мезенхимных клеток, расширяя воспалительный ответ и, вероятно, содействуя фиброзу — одному из важных осложнений БК [4]. Освобождение цитокинов и взаимодействие с Т-клетками приводит к активации В-лимфоцитов. Со стороны иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой, так называемой MALT (Mucosa-Associated Lymphatic Tissue), отмечается снижение или даже отсутствие пролиферативного ответа Т-клеток, что может служить подтверждением их региональной супрессии на уровне GALT. Таким образом, воспаление сопровождается вовлечением в процесс различных компонентов иммунной системы слизистой оболочки кишки. В последнее время также активно обсуждается вопрос о роли васкулита в патогенезе данного заболевания [6].

Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток [1], [2], [3].

Как указывалось выше, помимо генетических и иммунных факторов в развитии БК принимают участие инфекционные агенты, факторы внешней среды, изменения микробиоты.

Дисрегуляция микробиоты характеризуется тем, что уменьшается видовое разнообразие и число толерогенных видов (например, *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Bacteroides Thetaiotaomicron*) с одновременным увеличением

жгутиковых бактерий и микробов, пенетрирующих слизистый слой. Изменяется виром, усиливается проницаемость слизистой оболочки [4].

К факторам окружающей среды, являющимися триггерами относятся: высокий социально-экономический статус, использование стероидных противозачаточных средств, НПВС, действие оксида титана (зубная паста), курение табака, а также психологические факторы (большой частью в начале развития) [4].

Клиника. Внекишечные проявления

В детском возрасте ВЗК характеризуются более агрессивным течением, чем у взрослых, процесс имеет более распространенный характер, склонен к прогрессирующему нарастанию тяжести, заболевание сопряжено с более вероятным развитием осложнений и требует более интенсивной терапии. Вероятность осложнений, требующих хирургического вмешательства, также более высока у пациентов с дебютом БК в детском возрасте [1].

БК - это клинический диагноз, сформированный на основе корреляции клинических признаков и симптомов, лабораторных данных и объективных данных визуализации, в том числе эндоскопических, с гистологической информацией.

Хроническая диарея, определяемая как снижение консистенции фекалий в течение более 4 недель, является наиболее частым симптомом. Боль в животе (70%), потеря веса (60%) и кровь, слизь или и то, и другое в стуле (40-50%), лихорадка и анемия неясного генеза, симптомы кишечной непроходимости, а также перианальные осложнения (хронические анальные трещины, рецидивирующие после хирургического лечения, парапроктит, свищи прямой кишки) также часто встречаются при БК.

Внекишечные проявления возникают примерно у трети пациентов с ВЗК. Наиболее часто наблюдаемым и внекишечными проявлениями являются первичный периферический артрит (33%) поражение кожи, глаз, слизистых оболочек. Так же возможно поражение ЦНС [4], [11]. У детей чаще по сравнению со взрослыми выявляются боли в животе, лихорадка, потеря массы тела, а частота диареи, анальных кровотечений и перианальных поражений сопоставима со взрослыми [2].

Абдоминальная боль наиболее распространенный симптом в педиатрической практике у пациентов с болезнью Крона встречающийся почти в половине случаев у впервые выявленных пациентов. Симптомы со стороны кишечника и проблемы с питанием встречаются так же достаточно часто. Симптомы,

проявляющиеся у детей более старшего возраста и у пациентов с ранним началом:

- абдоминальная боль (у пациентов 0-5 лет в 25% случаев, у детей 6-17 лет в 44% случаев);
- потеря веса (у пациентов 0-5 лет в 8% случаев, у детей 6-17 лет в 23% случаев);
- ректальное кровотечение (у пациентов 0-5 лет в 33% случаев, у детей 6-17 лет в 21% случаев);
- лихорадка (у пациентов 0-5 лет в 7% случаев, у детей 6-17 лет в 14% случаев);
- перианальные заболевания (у пациентов 0-5 лет в 3% случаев, у детей 6-17 лет в 8% случаев);
- суставная боль (у пациентов 0-5 лет в 3% случаев, у детей 6-17 лет в 7% случаев);
- тошнота (у пациентов 0-5 лет в 3% случаев, у детей 6-17 лет в 6% случаев)
- усталость (у пациентов 0-5 лет в 6% случаев, у детей 6-17 лет в 9% случаев)
- диарея (у пациентов 0-5 лет в 36% случаев, у детей 6-17 лет в 39% случаев)
- плохие прибавки ростовых показателей (у пациентов 0-5 лет в 9% случаев, у детей 6-17 лет в 7% случаев)
- рвота (у пациентов 0-5 лет в 7% случаев, у детей 6-17 лет в 7% случаев).

Нарушение роста и развития является частой проблемой, которая отличает заболевание в детском возрасте от болезни у взрослых. Лабораторные исследования обычно выявляют повышенную скорость оседания, анемию и тромбоцитоз. Гипоальбуминемия присутствует более чем у половины больных.

Распределение болезни среди педиатрических пациентов изучалось на большой когорте европейских детей. В этом исследовании комбинированное заболевание подвздошно-ободочной кишки было обнаружено у 53% пациентов, изолированное заболевание толстой кишки - у 27% и ограниченное заболевание слепой кишки - у 16% [12]. В возрасте до 10 лет заболевание чаще встречается

в виде изолированного воспаления толстой кишки, тогда как у подростков в большинстве случаев воспалительный процесс локализуется в терминальных отделах подвздошной кишки и илеоцекальной области. [2].

В педиатрическом консенсусе звучат следующие утверждения: дети, развившие заболевание в более старшем возрасте могут подвергаться повышенному риску пенетрирующего течения (B3) во внутренние органы, но не стриктурирующего (B2). Пациенты негроидной расы более склонны к развитию пенетрирующего течения, чем пациенты европеоидной расы.

Пациенты с локализациями L1 или L3 +/- L4b имеют повышенный риск развития стриктурирующих осложнений и могут иметь повышенный риск пенетрирующих осложнений.

Дети и подростки чернокожей и южноазиатской национальностей с БК больше подвержены риску развития перианальных заболеваний. Мужской пол, более молодой возраст начала заболевания и изолированное заболевание тонкой кишки могут быть связаны с повышенным риском нарушения линейного роста [13].

Клиническая картина несколько отличается в зависимости от фенотипа и локализации БК.

Воспалительная (люминальная) форма долгое время ограничивается преимущественно подслизистой основой кишки. Длительное время протекает с неопределенными болями в животе и внекишечными манифестациями (эпизоды немотивированной лихорадки, боли в суставах и др.). При дебюте БК в детстве ребенок отстает в физическом развитии. Первыми клиническими проявлениями болезни служат лихорадка, увеличенная СОЭ, лейкоцитоз и другие симптомы воспалительного заболевания. По мере распространения воспаления на слизистую, мышечную и серозную оболочки появляются хроническая диарея, кишечные кровотечения, приступообразные боли, свидетельствующие об изъязвлении и сужении пораженного сегмента кишки. Присоединяются симптомы мальабсорбции: анемия, гипопропротеинемия, отеки и снижение массы тела, иногда развивается непроходимость кишечника. Поражение пищевода,

желудка и двенадцатиперстной кишки создает картину язвенной болезни, отличающейся множественностью язвенно-эрозивных поражений, резистентных к стандартной терапии. При локализации в аноректальной области образуются незаживающие трещины прямой кишки и парапроктиты.

Стенозирующая форма характеризуется симптомами непроходимости кишечника. В клинической картине преобладают приступообразные боли, чаще в правой подвздошной области, сопровождающиеся рвотой, вздутием живота, громким урчанием, переливанием с задержкой стула и газов. Появляется видимая на глаз перистальтика с периодически поднимающимися «валами». При пальпации живота иногда удается обнаружить инфильтрат в брюшной полости. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании или во время лапаротомии.

Свищевая (экстралюминальная) форма отличается тяжелым течением, трансмуральным поражением стенки кишки с формированием межкишечных сращений, абсцессов, межпетлевых слепых и наружных кишечных свищей.

Внекишечные проявления поражения встречаются у большинства пациентов с БК. Аутоиммунные системные реакции и генетические нарушения возникают приблизительно у 25% больных. Это артриты, васкулиты, аутоиммунный гепатит, эписклерит, афтозный стоматит, узловая эритема, гангренозная пиодермия. Генетически детерминированные нарушения, связанные с HLA-B27, вызывают анкилозирующий спондилит, сакроилеит, увеит, первичный склерозирующий холангит. Внекишечные проявления, обусловленные мальабсорбцией (остеопороз, мочекаменная и желчнокаменная болезни, анемия, нарушение свертывания крови, тромбозы и др.), энтеропатией с потерей белка и/или амилоидозом (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, отеки), появляются у большинства больных еунитом и илеитом Крона.

Нарушения со стороны центральной и/или периферической нервной системы могут быть непосредственно или косвенно связаны с БК.

1. Симптомы поражения головного мозга могут быть проявлениями церебрального васкулита, артериального или венозного тромбоза, следствием нарушений реологических свойств крови.
2. Расстройства функционирования спинного мозга объясняются развитием синдрома мальабсорбции, который приводит к развитию недостаточности фолиевой кислоты и витамина В12. Это, в свою очередь, ведет к нарушению функционирования как спинномозговых, так и периферических нервов по типу полиневропатий.
3. Невропатии черепных нервов и/или спинномозговых корешков имеют различные проявления. Например, возможно развитие амблиопии, вызванной ишемией зрительного не достаточностью всасывания витамина В12 или, возможно, аутоиммунной агрессией.
4. Аксональная дегенерация и демиелинизация периферических нервов может проявляться нарушением температурной чувствительности. В процесс может вовлекаться и вегетативная нервная система с нарушением вегетативной иннервации кишечника и автономной регуляции сердечной деятельности.
5. Депрессии, эмоциональная неустойчивость и, в особенно тяжелых случаях, развитие анорексии, тика и психосоциологической дезинтеграции описаны как вторичные или реактивные психологические состояния [6].

Диагностика

Диагностика БК основана на совокупности клинических, лабораторных, инструментальных методах исследований. Не существует единого окончательного диагностического исследования для диагностики БК [11], [12].

Клинические признаки, указывающие на вероятный диагноз болезни Крона перечислены ранее. Следует учитывать, что для болезни характерны внекишечные проявления. Степень тяжести (активность) БК оценивают в баллах. В течение 7 дней определяются: частота жидкого и кашеобразного стула; боли в животе; общее самочувствие; наличие внекишечных проявлений, свищей, анальной трещины, лихорадки выше 37,8°C; масса тела, прием антидиарейных препаратов; наличие инфильтрата в брюшной полости и уровень гематокрита [6].

Лабораторно рекомендуется проводить:

- анализ на фекальный кальпротектин (в том числе в динамике),
- общий анализ крови и СРБ (изменения имеют неспецифический характер), общетерапевтический биохимический анализ и электролиты (с целью оценки воспаления, функции печени, почек, обмена железа, электролитного баланса),
- исследование кала на скрытую кровь при подозрении на кишечное кровотечение,
- бак. посев и ПЦР тесты при подозрении на кишечную инфекцию,
- исследование в крови иммунологических маркеров ВЗК для диф. диагностики с язвенным колитом: ASCA (Определение антител класса G (IgG) в крови к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)) и ANCA (Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)),
- определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (класса IgA) и исследование уровня иммуноглобулина А в крови при необходимости проведения дифференциальной диагностики с целиакией,

Инструментально:

- колоноскопию с илеоскопией (колоноскопия, видеоколоноскопия, интестиноскопия),

- эзофагогастродуоденоскопию,
- (при возможности) видеокапсульная эндоскопия,
- ступенчатую биопсию слизистой оболочки всех осмотренных отделов
- по показаниям: МРТ (энтерография) КТ с контрастированием [1], [12].

Полная илеоколоноскопия с биопсией в настоящее время является наиболее широко используемым диагностическим исследованием. При этом исследовании возможно выявить неказеозные гранулемы (хотя их можно обнаружить только в 60% резецированных образцов и тем более в образцах биопсии). При подозрении на ВЗК рекомендуются два образца биопсии из пяти участков, включая подвздошную кишку и прямую кишку. Образцы биопсии должны быть получены как из пораженной, так и из нормальной слизистой оболочки; образцы из разных мест должны быть помечены и представлены отдельно [7].

Нормального результата илеоколоноскопии недостаточно для исключения диагноза БК, поскольку 27% пациентов имеют заболевание, локализованное в терминальном отделе подвздошной кишки, что может оказаться затруднительным для диагностики.

Капсульная эндоскопия - это относительно новый, простой, неинвазивный метод визуализации, который получает признание при исследовании тонкой кишки. Мета-анализ, сравнивающий диагностическую ценность капсульной эндоскопии с другими методами визуализации, обнаружил, что диагностическая эффективность выше на 15% по сравнению с колоноскопией с илеоскопией. Однако, минусом исследования является невозможность проведения биопсии. Исследование рекомендовано для динамической оценки состояния слизистой у пациентов с установленным ранее диагнозом.

Неоднородность заболевания и атипичные проявления ВЗК подчеркнули потребность в новых диагностических инструментах в дополнение к илеоколоноскопии с биопсией и другим исследованиям визуализации. Это привело к исследованию серологических маркеров с двумя наиболее интенсивно изучаемыми - атипичными перинуклеарными антинейтрофильными

цитоплазматическими антителами (pANCA) и анти-*Saccharomyces cerevisiae* антителами (ASCA). pANCA - это антитела, образованные против белков ядерной пластинки нейтрофилов, тогда как ASCA -это антитела против маннозных эпитопов дрожжевых *Saccharomyces cerevisiae*. Выработка антител, скорее всего, происходит из-за аномального ответа иммунной системы слизистой оболочки на комменсальную кишечную флору у генетически предрасположенных пациентов. Систематический обзор роли серологических антител в диагностике ВЗК показал, что наиболее чувствительным и специфическим тестом на CD были сыворотки с положительным ASCA и отрицательным pANCA, 52-64% и 92-94% соответственно. Идентификация этих маркеров может помочь отличить БК от язвенного колита, при котором диагноз остается неоднозначным на основании клинических, гистологических и эндоскопических оснований, а также дает возможность для раннего вмешательства, учитывая их способность прогнозировать развитие БК [11].

Гистологически для БК характерно вовлечение в процесс всех слоев кишечной стенки, мозаичность поражения с формированием четких границ с неповрежденными сегментами кишки. Морфологическое исследование показывает очаговую инфильтрацию нейтрофилами поверхностного эпителия с развитием абсцессов в криптах. Инфильтрация стенки кишки лимфоидными клетками настолько массивная, что делает рельеф кишки неровным, получившим название «булыжная мостовая». В инфильтрате образуются гранулемы вокруг гигантских клеток Лангханса макрофагального происхождения - характерный признак гранулематозного воспаления. В отличие от туберкулезных и других инфекционных гранул в них отсутствуют очаги казеозного некроза.

Гранулемы при БК возникают в подслизистой основе, постепенно распространяются как в сторону слизистой оболочки, так и серозной оболочки кишки, вызывают сужение просвета и/или пенетрацию кишки с образованием свищей. Гранулемы обнаруживают, как правило, только в операционном материале, так как биоптаты, получаемые во время внутрипросветной эндоскопии, ограничиваются только слизистой оболочкой. При БК тонкой

кишки в биоптатах также можно видеть признаки хронического повреждения слизистой оболочки, укорочение ворсинок, метаплазию эпителия, в частности клеток Панета, являющихся регуляторами кишечной микробиоты [6].

Сочетание эндоскопических и гистологических признаков помогает в диагностике ВЗК, дифференциации БК и язвенного колита, а также в исключении других заболеваний с похожими проявлениями (например, лекарственно-индуцированный колит, инфекционный колит, ишемический колит и сегментарный колит, связанный с дивертикулезом)[7], [12].

Классически описанные эндоскопические результаты при ЯК включают отек, зернистость и рыхлость слизистой оболочки, эрозии и язвы, а также псевдополипы. У пациентов, не получающих лечения, эти симптомы обычно начинаются в прямой кишке и непрерывно распространяются проксимально с постепенным переходом на здоровую слизистую оболочку. В то время как многие классические признаки ЯК также можно увидеть при БК, основные эндоскопические находки, которые могут помочь отличить БК от ЯК — это наличие афтозных язв, узловатых уплотнений слизистой оболочки. [7]

Распределение локализаций при болезни Крона в педиатрической практике было исследовано на большой когорте европейских детей. В этом исследовании комбинированное подвздошно-ободочное поражение встречалось в 53% случаев, с изолированным поражением толстой кишки в 27%, ограниченным поражением слепой кишки в 16%, поражение верхних отделов ЖКТ без поражения толстой кишки - в 4% случаев. Данное распределение показано на рисунке №1. [12]

Лечение

Целями лечения БК у детей являются: максимально быстрое достижение «полной» ремиссии (клиническая и эндоскопическая. Морфологическая ремиссия на данный момент не является целью лечения) и длительное ее поддержание; профилактика осложнений; предупреждение операций, а при необходимости своевременное их назначение; улучшение качества жизни ребенка; достижение нормальных темпов роста и развития ребенка. Выбор терапии должен проводиться с учетом факторов риска неблагоприятного течения БК [1].

Выбор терапии зависит от локализации БК в кишечнике, тяжести заболевания, наличия осложнений (перфорирующих или стриктурирующих), персональное поражение, нарушение роста и предпочтения пациента [16].

В качестве первой линии для индукции ремиссии у детей с вновь установленным диагнозом (или при обострении) рекомендуется полное энтеральное питание в течение 6-8 недель. Исследования показывают, что эффективное лечение требует 100% энтерального питания. Однако, некоторые данные свидетельствуют о том, что от 80 до 90% энтерального питания могут быть так же эффективными. Многочисленные исследования, использованные при разработке рекомендаций ESPGHAN, показывают, что от 75 до 80% пациентов реагируют на начальное лечение эксклюзивным энтеральным питанием и что данное лечение эквивалентно терапии кортикостероидами. Отсутствие ответа в течение 2 недель является показанием к переходу на альтернативные методы лечения. [1], [12].

В одном из исследований, пациенты с БК были разделены на три группы. Каждая получала свою собственную диету:

- специфическую углеводную диету (SCD - Specific Carbohydrate Diet) - исключает все зерна, сахара (кроме меда), все молочные продукты (за исключением твердых сыров и йогурта, ферментированных 24 часа) и большинство обработанных продуктов.
- MSDC (модифицированная SCD) - SCD с добавлением овса и риса;

- цельная пищевая диета (WF - whole food diet - цельнопищевая диета) - исключает пшеницу, кукурузу, сахар, молоко и пищевые добавки.

Было отмечено, что состав микробиома изменился у всех пациентов в течение исследуемого периода. Диета моделирует кишечный микробном и, следовательно, в этом заключается ее терапевтический потенциал. Авторы пришли к выводу, что каждая диета положительно влияет на симптомы и воспалительное нагрузку; более «исключающие» диеты были связаны с лучшим разрешением воспаления [14].

Существуют различные типы нутритивной терапии, используемые и изучаемые при БК у детей. Они различаются по продолжительности лечения, индуцированным результатам и составу питания. Далее приведены четыре основных диетотерапии, начиная от широко применяемой EEN (эксклюзивное энтеральное питание) и заканчивая более новыми диетическими/пищевыми стратегиями [2].

1. EEN - Эксклюзивное энтеральное питание (EEN). ЭЭН состоит из полностью жидкой диеты, которая содержит все пищевые потребности и исключает все обычные продукты в течение определенного периода времени. Основными типами доступных формул ЭЭН являются элементарные, полуэлементные и полимерные. Формулы различаются по составу, размеру и структуре белков и жиров. Ежедневное количество ЭЭН основано на расчетной потребности человека в энергии. ЭЭН можно вводить перорально (в случае полимерной формулы) или через назогастральный зонд в случае невозможности обеспечить необходимую суточную дозу. Точная продолжительность терапии EEN для индукции ремиссии в основном варьируется от 6 до 8 недель, но были сообщения об использовании EEN в течение 4–12 недель. После строгого исключения твердой пищи во время терапии ЭЭН твердая пища постепенно вводится снова до тех пор, пока не будет достигнуто нормальное потребление.
2. PEN - частичное энтеральное питание. Изучалось для того, чтобы добиться лучшей комплаентности пациентов, по сравнению с EEN. PEN использует

те же жидкие формулы, что и EEN, но обеспечивает менее 100% потребности в калориях, в дополнение к некоторому регулярному ежедневному приему пищи. Использование PEN, как было установлено в клинических исследованиях, варьируется от 10 до 90% расчетной суточной калорийности. Различные исследования показали уменьшение симптомов при использовании PEN. Однако, эффект обычно объясняется симптоматическими улучшениями, такими как уменьшение болей в животе и увеличение веса. Хотя это важные аспекты, влияющие на общее состояние здоровья пациента, они не обязательно связаны с уменьшением воспаления и улучшением заживления слизистой оболочки. Действительно, PEN со свободной диетой не вызывает ремиссию и не подавляет воспаление при активной болезни Крона. Диета также значительно менее эффективна по сравнению с EEN и анти-ФНО в отношении заживления слизистой оболочки и уменьшения воспаления.

3. CDED представляет собой диету из цельных продуктов в сочетании с PEN. Это структурированная диета, предназначенная для уменьшения воздействия пищевых компонентов, которые могут негативно повлиять на микробиом, кишечный барьер и кишечный иммунитет. CDED ограничивает воздействие животного жира, некоторых видов мяса, глютена, мальтодекстрина, эмульгаторов, сульфитов и некоторых моносахаридов. Первоначально PEN был добавлен в рацион, чтобы гарантировать полное калорийное и сбалансированное по питательным веществам потребление испытуемыми. Однако данные исследований показали, что PEN не является необходимым для достижения ремиссии.
4. CD Treatment-with-Eating Diet (CD-TREAT) - представляет собой диету из обычных твердых продуктов, которая воссоздает состав EEN, исключая пищевые компоненты, такие как глютен и лактоза, и сочетая другие, такие как углеводы и белки. Терапия направлена на имитацию воздействия EEN на микробиом кишечника, воспаление и клинические исходы. Для данной диеты в одном из исследований отмечали высокую приверженность к лечению[2], [15].

Новые рекомендации ESPHGAN-ECCO рекомендуют ЭЭН в качестве терапии первого выбора для индукции ремиссии воспалительной БК легкой и средней степени тяжести. CDED + PEN можно считать более переносимой альтернативой с аналогичной скоростью индукции ремиссии через 6 недель и улучшенным поддержанием ремиссии через 12 недель. Сама по себе диета PEN не рекомендуется для индукции ремиссии, но может использоваться для продления ремиссии или в качестве краткосрочного моста между видами терапии. Другие диетические стратегии потребуют дальнейшего изучения, прежде чем их можно будет рекомендовать для включения в повседневную клиническую практику[2].

В качестве второй линии терапии для индукции ремиссии рекомендуется использование глюкокортикостероидов. Однако, клинический ответ не коррелирует с эндоскопическим улучшением. У пациентов с легкой или среднетяжелой формой БК с локализацией процесса в подвздошной кишке, рекомендуется применение будесонида. Поддержание ремиссии с помощью глюкокортикостероидов не рекомендуется, а при развитии стероидзависимости необходим переход на альтернативную терапию [16].

ГКС системного применения рекомендуются для индукции ремиссии у детей со средне-тяжелой и тяжелым обострением БК при повторной атаке или при первой атаке, если ПЭП невозможно [1].

Для поддерживающей терапии используют аналоги пурина (азатиоприн, меркаптопурин), метотрексат, биологические препараты (антитела к фактору некроза опухолей, устекинумаб, ведолизумаб), аминосалицилаты, комбинация препаратов.

При использовании тиопуринов наблюдаются длительные периоды поддержания ремиссии, более низкая частота госпитализаций и повторного назначения глюкокортикостероидов для системного применения, хирургические вмешательства[16]. Тиопурины рекомендуются рекомендованы в качестве лечения для поддержания ремиссии у пациентов, получающих в качестве индукционной терапии ГКС, а так же для детей из группы риска

неблагоприятного исхода заболевания. Тиопурины не рекомендованы для индукции ремиссии.

Метотрексат рекомендуется как один из препаратов первой линии для поддержания ремиссии у детей с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания, либо при непереносимости тиопуринов.

Анти-ФНО рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии у детей с воспалительной формой БК в случае сохраняющейся активности, несмотря на предшествующую оптимизированную терапию иммуносупрессорами. Детям с гормонорезистентностью для индукции ремиссии активной БК так же рекомендованы анти-ФНО. Детям с активной БК при наличии свищей в перианальной области анти-ФНО рекомендованы в качестве препаратов первой линии для индукции и поддержания ремиссии [12].

При отсутствии эффективности оптимизированной анти-ФНО терапии рекомендовано рассмотреть назначение устекинумаба и ведолизумаба. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании у взрослых около трети пациентов, у которых ингибиторы ФНО оказались неэффективными, имели клинический ответ на устекинумаб на 6-й неделе. Из этих ответивших примерно половина когорты достигла клинической ремиссии к 44-й неделе. Небольшие педиатрические когортные исследования продемонстрировали безопасность при БК у детей, но необходимы проспективные исследования [16]. Ведолизумаб является ингибитором интегрина, подавляющим миграцию лейкоцитов конкретно кишечнике. Более ранний биологический препарат с аналогичным механизмом, натализумаб, не специфичен для кишечника, проникает через мозговой барьер и несет потенциально фатальный риск перивентрикулярной лейкомаляции. Специфичность ведолизумаба к кишечнику позволяет избежать этого риска; поэтому в настоящее время ведолизумаб является предпочтительным ингибитором антиинтегрин. У детей, получавших ведолизумаб, у которых анти-ФНО оказались неэффективными в ретроспективном обзоре отмечено, что частота ремиссии без кортикостероидов на 14-й неделе составила 14% у детей с БК. В другом педиатрическом

ретроспективном обзоре была отмечена заметно более высокая частота ремиссий без кортикостероидов — 42%. В настоящее время данные в педиатрии свидетельствуют о том, что ведолизумаб безопасен и эффективен при БК у детей, поэтому в педиатрии используется off-label [16].

В зарубежной литературе также упоминается использование талидомида. Талидомид является пероральным препаратом, который является одновременно антиангиогенным, а также ингибирует высвобождение фактора некроза опухоли лейкоцитами. Из-за риска тератогенного действия талидомида его применение строго ограничено. Тем не менее, рандомизированное контролируемое исследование перорального талидомида показало, что препарат значительно превосходил плацебо у детей с активным БК, в том числе у некоторых детей, у которых анти-ФНО-препараты оказались неэффективными. Поэтому его иногда используют в качестве терапии спасения у пациентов, которые не реагируют на анти-ФНО [16].

Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты в виде монотерапии рекомендовано только для отдельных пациентов с легким течением заболевания.

Хирургическое лечение заболевания показано при наличии острых и хронических кишечных осложнений БК, а так же неэффективности консервативной терапии [1].

Список литературы:

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. и др. Болезнь Крона. Клинические рекомендации, 2021;
2. Verburgt C.M., Ghiboub M., Benninga M.A., Jonge W. J. de, Limbergen J. E. V. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease// Nutrients, 2021;
3. Хавкин А.И., Сорвачёва Т.Н., Рославцева Е.А. Патогенетическое обоснование диетотерапии болезни Крона у детей//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2021;
4. Манасян Н.Ю. Болезнь Крона// Смоленский альманах, 2019;
5. Петров М.Ю., Дурнев С.О. Иммуногенетические аспекты болезни Крона// Forcipe, 2019;
6. Руина Е.А., Паршина Е.В., Смирнова А.А. и др. Полиневритический синдром при болезни Крона// Трудный пациент, 2019;
7. Свирава А.М., Шираева А.Х. Болезнь Крона. Современные методы диагностики и лечения// Столыпинский вестник, 2022;
8. Levine A., Wine E., Assa A., Sigall Boneh, Shaoul R. etc. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial//Gastroenterology, 2019;
9. Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh SR, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease// Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2020;
10. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, et al. Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper from The Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN//Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2020;
11. Стяжкина С.Н., Галяутдинова А. И., Маннанова Д. Р. Современные данные о болезни Крона//Studnet, 2021

12. Allmen D. v, Pediatric Crohn's Disease//Clinics in Colon and Rectal Surgery, 2018;
13. Ricciuto A., Aardoom M., Orlanski-Meyer E., Navon D., Carman N., Aloï M., , Bronsky J., Däbritz J., Dubinsky M. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program// Gastroenterology, 2021;
14. Suskind D., Lee D., Kim Y., Wahbeh G., Singh N., Braly K., Nuding M., etc. The Specific Carbohydrate Diet and Diet Modification as Induction Therapy for Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Diet Controlled Trial// Nutrients, 2020;
15. Svolos V., Hansen R, Nichols B., Quince C. etc. Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition//Gastroenterology, 2021
16. Zimmerman L., Bousvaros A. The pharmacotherapeutic management of paediatric Crohn's disease//Exert opinion on Pharmacotherapy, 2019;

Приложение

Рисунок №1

