СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О БОЛЕЗНИ КРОНА

CURRENT DATA ON CROWN DISEASE

УДК 617-089.844

Стяжкина Светлана Николаевна, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Галяутдинова Арина Илшатовна, студент, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Маннанова Динара Раухатовна, студент, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

Styazhkina S.N. sstazkina064@gmail.com

Galyautdinova A.I. arina09g04@gmail.com

Mannanova D.R. dinara.mannanova99@mail.ru

Аннотация

Болезнь Крона распространяется во всем мире. Она возникает из-за сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и влиянием окружающей среды. Был проведен поиск в базах данных и руководящих принципах клинической практики, чтобы предоставить самый современный научно-обоснованный подход к диагностике и ведению пациентов с болезнью Крона. Единого расследования золотого стандарта не существует. В то время как полная илеоколоноскопия с биопсией остается основой диагностики, в ходе обследования активно рассматриваются другие, менее инвазивные методы визуализации, а также использование серологических маркеров. При необходимости лечение должно включать в себя изменение диеты и образа жизни, использование лекарств для индукции и ремиссии заболевания, а также

рассмотрение хирургического вмешательства при неэффективности медикаментозной терапии.

Annotation

Crohn's disease is spreading all over the world. It arises from a complex interaction between genetic predisposition and environmental influences. Databases and clinical practice guidelines have been searched to provide the most current evidence-based approach to the diagnosis and management of Crohn's disease. There is no single investigation into the gold standard. While complete ileocolonoscopy with biopsy remains the mainstay of diagnosis, other, less invasive imaging techniques, as well as the use of serologic markers, are actively considered during the examination. If necessary, treatment should include diet and lifestyle changes, the use of drugs to induce and remission of the disease, and consideration of surgery if drug therapy fails.

Ключевые слова: болезнь Крона, диагностика, воспалительное заболевание кишечника, исследования, лечение, колоректальный рак, факторы риска.

Key words: Crohn's disease, diagnosis, inflammatory bowel disease, research, treatment, colorectal cancer, risk factors.

Введение

Болезнь Крона (БК) - это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). Он характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением, которое может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта, чаще всего подвздошную кишку, толстую кишку или и то, и другое. Его распространенность постоянно росла за последние 50 лет, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Северной Европе, Великобритании и Северной Америке. Несмотря на то, что биологическое лечение связано с улучшением качества жизни, связанного со здоровьем, пациенты по-прежнему сообщают о значительных нарушениях образа жизни и повседневной активности как во время обострений, так и во время ремиссии. Смертность среди пациентов с CD была постоянно выше, чем в общей популяции, при этом

метаанализ показал, что объединенная оценка стандартизованного коэффициента смертности составляет 1,52. За последние 30 лет в этой оценке не произошло никаких статистически значимых изменений, и, таким образом, БК остается актуальной для широкого круга клиницистов, участвующих в многопрофильной помощи больным пациентам.

Методы

Этот основанный на фактах обзор основан на всестороннем поиске по нескольким базам данных, включая: Ovid Medline, Кокрановскую библиотеку и PubMed MeSH. Использовались термины «болезнь Крона», «воспалительные заболевания кишечника» с другими поисковыми терминами, включая «эпидемиология», «факторы риска», «Диагностика», «исследования», «лечение» и «колоректальный рак».

Клинические признаки

CD - это клинический диагноз, сформированный на основе корреляции клинических признаков и симптомов, объективных данных визуализации, в том числе эндоскопических, с гистологической информацией, а также лабораторных исследований. 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%) также часто встречаются при БК. Внекишечные проявления возникают примерно у трети пациентов с ВЗК. Наиболее часто наблюдаемым внекишечным проявлением является первичный периферический артрит (33%); афтозный стоматит, увеит, узловатая эритема и анкилозирующий спондилит могут наблюдаться, тогда как гангренозная пиодермия, псориаз и первичный склерозирующий холангит встречаются относительно редко. Свищ, осложнение БК, встречается почти у 35% пациентов с БК, при этом перианальный свищ встречается у 20%. Было обнаружено, что эти клинические особенности, связанные с активностью заболевания, вносят вклад в 37% связанного со

здоровьем качества жизни (HRQOL) в систематическом обзоре, анализирующем детерминанты HRQOL при CD. Согласно качественному анализу, проведенному пациентами, наблюдается влияние на образ жизни в отношении приема регулярных лекарств, ограничения диеты и отказа от определенных продуктов-триггеров, а также влияние на повседневную деятельность, когда пациенты сообщают об отсутствии на работе или в школе во время обострения болезни из-за боли и усталости.

Факторы риска

Пик возрастной распространенности CD составляет 30–39 лет, и гендерное влияние отличается в разных демографических группах. Среди населения Канады и Новой Зеландии вероятность заражения этой болезнью у женщин на 10–30% выше, чем у мужчин, тогда как вероятность заражения БК у мужчин в Японии и Корее почти в три раза выше. Хотя точная этиология остается неизвестной, это сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью, факторами риска окружающей среды и иммунной дисрегуляцией кишечной микробиоты. Британское когортное исследование однопартийных близнецов показало, что конкордантные монозиготные близнецы с CD имели схожую локализацию заболевания, поведение болезни и умеренное согласие относительно возраста на момент постановки диагноза. Это генетическое влияние согласуется с предыдущими выводами другого немецкого исследования братьев-близнецов. Было показано, что семейная агрегация у большинства детей заразилась раньше, чем у их родителей. Высокая распространенность была также обнаружена среди еврейского населения, хотя различная распространенность в разных географических точках предполагает влияние факторов окружающей среды. БК связаны с другими воспалительными заболеваниями, включая астму, псориаз, перикардит, анкилозирующий спондилит, атопический дерматит и первичный склерозирующий холангит.

Более того, факторы риска окружающей среды объясняют рост заболеваемости CD во всем мире. Их влияние, как правило, имеет наибольшее

влияние в детстве. Было подтверждено, что курение влияет на фенотип CD, и метаанализ показал, что курение увеличивает риск CD более чем в два раза. Предыдущий анамнез симптоматического паротита и высокое потребление жиров, полиненасыщенных жирных кислот, омега-6 жирных кислот и мяса в анамнезе были связаны с повышенным риском развития БК, в то время как диета с высоким содержанием клетчатки и фруктов была защитной. Оральные противозачаточные таблетки также были связаны с развитием CD; метаанализ, оценивающий количественный риск приема пероральных противозачаточных таблеток (ОКП) в этиологии БК, показал, что совокупный относительный риск для женщин, в настоящее время подвергшихся воздействию ОКП, составил 1,51 (95% ДИ 1,17–1,96, p = 0,002).

Диагностика и исследования

Не существует единого окончательного диагностического исследования для диагностики CD. Полная илеоколоноскопия с биопсией в настоящее время является наиболее широко используемым диагностическим исследованием. Это может свидетельствовать о неказеозных гранулемах, хотя их можно обнаружить только в 60% резецированных образцов и тем более в образцах биопсии. К диагностической оценке БК все чаще привлекаются поперечные визуализирующие исследования. Это включает ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Систематический обзор, сравнивающий точность каждого метода поперечной визуализации при диагностике БК, показал, что УЗИ имеет чувствительность и специфичность 85% (95% ДИ 83–87%) и 98% (95% ДИ 95–99%). соответственно. Это превосходило МРТ с общей чувствительностью и специфичностью 78% (95% ДИ 67–84%) и 85% (95% ДИ 76–90%) соответственно. Другой систематический обзор, сравнивающий диагностическую точность магнитно-резонансной энтерографии (MRE) и компьютерной томографии (CTE), показал, что MRE имеет диагностическую ценность, сопоставимую с CTE, но не

несет таких же рисков радиационного воздействия, особенно для более молодых пациентов.

Нормального результата илеоколоноскопии недостаточно для исключения диагноза БК, поскольку 27% пациентов имеют заболевание, локализованное в терминальном отделе подвздошной кишки, что может оказаться трудным для диагностики. Капсульная эндоскопия - это относительно новый, простой, неинвазивный метод визуализации, который получает признание при исследовании тонкой кишки. Исследование включает использование одноразовой маленькой беспроводной камеры внутри капсулы, которая проходит через желудочно-кишечный тракт, позволяя непосредственно визуализировать слизистую оболочку. Мета-анализ, сравнивающий диагностическую ценность капсульной эндоскопии с другими методами визуализации, обнаружил, что диагностическая эффективность выше на 15% по сравнению с колоноскопией с илеоскопией.

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 серологическими маркерами - 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.

Управление

Решения по ведению БК всегда должны приниматься путем обсуждения между многопрофильной командой и самими пациентами. Следует отказаться от таких факторов риска, как курение, поскольку оно пагубно влияет на течение заболевания и, возможно, на ОКП в зависимости от обстоятельств пациента. Было доказано, что сбалансированная диета с высоким содержанием клетчатки и фруктов защищает от CD, и ее следует поощрять.

Фармакологическое управление

Лекарства предназначены для подавления воспалительной реакции, и сейчас доступно множество терапевтических агентов для лечения CD. Традиционный подход к ведению активного заболевания основан на прогрессивной интенсификации лекарственной терапии с упором на индукцию и поддержание клинической ремиссии. Тем не менее, есть данные, свидетельствующие о необходимости раннего использования агрессивного лечения для улучшения клинических исходов у пациентов с факторами риска, предрасполагающими к увеличению тяжести заболевания. К ним относятся курение, начальная потребность в стероидах, возраст до 40 лет и наличие перианальной болезни. Обычно для индукции ремиссии сначала назначают такие лекарства, как кортикостероиды, будесонид или месалазин. Иммуносупрессивная терапия против фактора некроза опухоли (TNF) также используется у пациентов, рефрактерных к традиционной терапии. Медицинское ведение БК зависит от соблюдения режима лечения, и просвещение пациентов имеет решающее значение, поскольку возраст пациента и наблюдение гастроэнтерологом независимо связаны с несоблюдением режима лечения.

Кортикостероиды широко назначают для индукции, но не для поддержания ремиссии из-за увеличения резистентности с течением времени, зависимости от пациента и неблагоприятных побочных эффектов при длительном применении. Будесонид является альтернативным энтеральным глюкокортикоидом, используемым для индукции с ограниченной системной биодоступностью из-за интенсивного метаболизма в печени первого прохождения ферментами цитохрома р-450. Систематический обзор использования будесонида для индукции ремиссии при БК показал, что будесонид значительно превосходит плацебо до 8 недель с относительным риском (ОР) 1,96 (95% ДИ 1,19–3,23). Хотя было показано, что будесонид уступает обычным стероидам в индукции ремиссии при активной БК (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,97), у него было значительно меньше побочных эффектов, связанных с кортикостероидами, по сравнению с теми, которые лечились обычными кортикостероидами (ОР 0,64; 95% ДИ 0,54–0,76).

5-Аминосалицилаты также давно используются при ВЗК, первоначально как сульфасалазин, соединение, состоящее из 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина. Совсем недавно 5-аминосалициловая кислота была выделена в качестве единственного агента, являющегося активным компонентом без сульфапиридина, который был ответственным за большинство побочных эффектов. Однако систематический обзор, оценивающий эффективность 5-аминосалицилатов при БК, обнаружил недостаточно доказательств их окончательного использования либо для индукции ремиссии, либо для предотвращения рецидива при БК.

Пуриновые антиметаболиты, азатиоприн и 6-меркаптопурин, применялись у пациентов с активной CD, хотя доказательства были противоречивыми и противоречивыми. Кокрановский обзор показал, что 48% пациентов, получавших антиметаболиты, достигли ремиссии по сравнению с 37% пациентов, получавших плацебо, без статистически значимой разницы между двумя группами. Доказательств того, что аналоги пурина превосходят плацебо в поддержании ремиссии, вызванной хирургическим вмешательством, у пациентов с CD остается немного. Метотрексат, другой антиметаболит с антагонистическим действием

против фолиевой кислоты, превосходил плацебо в поддержании ремиссии через 40 недель; 65% пациентов, получавших метотрексат внутримышечно, сохраняли ремиссию по сравнению с 39% в группе плацебо (ОР 1,67 95% ДИ 1,05–2,67).

Иммуносупрессивные препараты против TNF, чаще всего инфликсимаб и адалимумаб, представляют собой другую группу агентов, обычно применяемых для пациентов, невосприимчивых к традиционным методам лечения. Рандомизированное контролируемое исследование, оценивающее эффективность монотерапии инфликсимабом, монотерапии азатиоприном и их комбинации, показало, что 56,8% пациентов, получавших комбинированную терапию, достигли клинической ремиссии без кортикостероидов на 26 неделе по сравнению с 44,4%, получавшими только инфликсимаб ($p = 0,02$) и 30,0%, получавшими только азатиоприн ($p <0,001$). Преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией адалимумабом остается неясным.

Совсем недавно новый агент ведолизумаб, моноклональное антитело, нацеленное на α4β7, продемонстрировал эффективность в рандомизированном контролируемом исследовании по индукции ремиссии БК по сравнению с плацебо (14,5% и 6,8% соответственно, $p = 0,02$), а также поддержание ремиссия. Ведолизумаб также продемонстрировал эффективность, аналогичную натализумабу, другому интегрину против α4, хотя он не представляет риска прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, как натализумаб. Однако сетевой метаанализ показал, что адалимумаб превосходит ведолизумаб в поддержании ремиссии, и его роль в поэтапном лечении БК еще предстоит определить в дальнейших исследованиях. Устекинумаб, моноклональное антитело против интерлейкина-12, также продемонстрировало свою роль в поддержании ремиссии БК, и эти биологические агенты, вероятно, изменят подход к лечению в ближайшем будущем.

Хирургическое лечение

Большинству пациентов с диагнозом CD будет выполнена хирургическая резекция в течение 10 лет после постановки диагноза. Хирургическое лечение

требуется при неудачной медикаментозной терапии, рецидивирующей кишечной непроходимости, недоедании и септических осложнениях, таких как перфорации и абсцессы. Он играет роль в ограничении других осложнений, включая сложное перианальное заболевание и внутренние свищи, а также в улучшении качества жизни. Однако основная патология все еще сохраняется, что приводит к частым рецидивам заболевания: от 28 до 45% через 5 лет и от 36 до 61% через 10 лет. На долю хирургических госпитализаций приходится более половины всех госпитализаций и почти 40% общих финансовых затрат для пациентов.

Лапароскопия получила широкое распространение в хирургии желудочно-кишечного тракта по сравнению с открытой операцией при БК. Хотя лапароскопия дает определенные преимущества в виде небольших ран живота, меньшего риска грыжи и снижения частоты непроходимости тонкой кишки, существуют опасения, что скрытые сегменты заболевания и серьезные стриктуры могут быть пропущены из-за ограниченной тактильной способности. Однако метаанализ периоперационных осложнений и отдаленных результатов между открытой операцией и лапароскопической операцией выявил незначительную разницу в частоте хирургических рецидивов и снижение риска периоперационных осложнений в группе лапароскопической операции по сравнению с группой открытой операции (от 12% до 18%, ОР = 0,71, ДИ = 0,58–0,86, p = 0,001). Общие затраты, включая расходы на пребывание в больнице и затраты, связанные с потерянными рабочими днями между лапароскопической резекцией кишечника и открытой операцией, не отличались. Несмотря на доказательства преимуществ лапароскопической хирургии, требуются дальнейшие рандомизированные контролируемые испытания с адекватным последующим наблюдением, прежде чем будут даны четкие рекомендации.

Злокачественность

Связь между CD и злокачественными новообразованиями хорошо документирована, хотя риск колоректального рака снижается. Метаанализ популяционных когортных исследований показал, что объединенный

стандартизованный коэффициент заболеваемости (SIR) составляет 1,7 среди пациентов с CD в общей популяции (95% ДИ 1,01–2,5) и объединенный SIR 4,4 в специализированных центрах (95% ДИ). 1.5–7.2). У пациентов с хронической перианальной фистулой существует вероятность злокачественной трансформации, и лечащий врач не должен упускать из виду это. Нет единого мнения относительно частоты колоноскопического наблюдения. Американская гастроэнтерологическая ассоциация (AGA) рекомендует интервалы наблюдения от 1 до 3 лет в течение максимум 8 лет после постановки диагноза, в то время как Британское общество гастроэнтерологии (BSG) рекомендует интервалы в год, 3 года или 5 лет в зависимости от факторов риска после десять лет. Хромоэндоскопия также является относительно недавним методом, в котором используется местное нанесение красителей или пигментов для улучшения выявления тонких аберраций слизистой оболочки по сравнению с обычной эндоскопией в белом свете. Метаанализ показал, что, хотя хромоэндоскопия увеличила обнаружение дисплазии на 7% (95% ДИ 3,2–11,3) по сравнению с эндоскопией в белом свете, неясно, дает ли это преимущество в выживаемости у пациентов, у большинства из которых наблюдалась дисплазия низкой степени. Заявление о консенсусе SCENIC (Наблюдение за обнаружением и лечением колоректальной эндоскопической неоплазии при воспалительном кишечнике)

Пациенты с заболеваниями: рекомендации международного консенсуса), тем не менее, рекомендует хромоэндоскопию в качестве предпочтительного метода наблюдения за дисплазией при ВЗК.

Вывод

По-прежнему существуют определенные пробелы в доказательствах относительно диагностики и лечения БК. Каждого пациента необходимо оценивать индивидуально, чтобы определить, какое исследование является наиболее подходящим, с учетом возраста, предполагаемого местоположения заболевания, тяжести заболевания и вероятности рецидива. Многочисленные диагностические методы, будь то серологические маркеры или методы

визуализации, помогли как в диагностике, так и в мониторинге БК. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности некоторых новых терапевтических агентов, включая ведолизумаб и устекинумаб, и их роли в активной CD по сравнению с классической терапией против TNF.

Литература

1. Francis Ha and Hanan Khalil Crohn’s disease: a clinical update. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2015, Vol. 8(6) 352–359
2. Стяжкина С.Н., Неганова О.А., Андреева А.Э., Иванова Л.А. Клинический случай диагностики болезни Крона Modern Science. 2020. № 11-1. С. 227-231.
3. Григорьева Г.А., Мешалкин Н.Ю. О трудностях диагностики болезни Крона в клинических примерах. Фарматека. 2012 - 60с.
4. Климентов М.Н., Стяжкина С.Н., Неганова О.А, Любимцева М.С., Семибратова Е.В., Турбин О.Д. Осложнения болезни Крона, требующие хирургической помощи. Пермский медицинский журнал 2019 том XXXVI № 3.
5. Хирургические болезни: учебник - М.: ГЭОТАР-Медиа / под ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. - 2005. - Т.1
6. Общая хирургия / В.К. Гостищев - 4-е издание. М.: Медиа. - 2010. - 848 с.
7. Хирургические болезни: учебник - М.: Медицина / под ред. М.И. Кузина — 2006.

Literature

1. Francis Ha and Hanan Khalil Crohn’s disease: a clinical update. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2015, Vol. 8(6) 352–359
2. Styazhkina S.N., Neganova O.A., Andreeva A.E., Ivanova L.A. Clinical case of diagnosis of Crohn's disease Modern Science. 2020. No. 11-1. S. 227-231.
3. Grigorieva G.A., Meshalkin N.Yu. On the difficulties of diagnosing Crohn's disease in clinical examples. Pharmateca. 2012 — 60c.
4. Klimentov M.N., Styazhkina S.N., Neganova O.A., Lyubimtseva M.S., Semibratova E.V., Turbin O.D. Complications of Crohn's disease requiring surgical care. Perm Medical Journal 2019 Volume XXXVI No. 3.

5. Surgical diseases: textbook - M .: GEOTAR-Media / ed. V.S. Savelyeva, A.I. Kirienko. - 2005. - Vol. 1
6. General surgery / V.K. Gostishchev - 4th edition. M .: Media. - 2010 . - 848 p.
7. Surgical diseases: textbook - M .: Medicine / ed. M.I. Cousin - 2006.