

УДК: 616.318

Болезнь Крона: современные подходы к диагностике и лечению

М.Г. Курченко, И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: болезнь Крона, теория этиопатогенеза, клиническая картина, диагностика, лечение

Блезнь Крона — это хроническое рецидивирующее заболевание, неспецифического иммунного генеза, сопровождающееся развитием сегментарного поражения пищеварительного тракта в виде трансмурального гранулематозного воспаления. Излюбленной локализацией патологических изменений при болезни Крона являются терминальные отделы тонкого кишечника. В связи с этим авторы, впервые описавшие клиническую картину болезни Крона — В. Crohn, L. Ginsburg и G. Oppenheimer, в 1932 г. предложили использовать термин «региональный илеит», полагая, что воспалительный процесс при этом заболевании локализуется исключительно в терминальных отделах подвздошной кишки. Однако в 1933 г. были описаны аналогичные изменения в других анатомических областях тонкого кишечника [F. Harris], а

годом позже — в толстой кишке [J. Donchess и S. Warren].

Эпидемиология

По данным эпидемиологических исследований, распространенность болезни Крона в странах Европы и Северной Америки составляет 30-50 случаев на 100 000 населения; первично заболевание диагностируется у 2-4 человек на 100 000 населения в год. Статистические данные в странах СНГ значительно ниже: в России распространенность болезни Крона 3,5 случаев на 100 000 населения, первичная заболеваемость — 0,3 случая на 100 000 населения.

Заболевание диагностируется у лиц обоего пола практически с одинаковой частотой, с незначительным преобладанием у женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 15 до 30 лет. Замечено, что болезнью Крона

чаще заболевают лица из хорошо обеспеченных социально-экономических слоев населения.

Локализация патологических изменений при болезни Крона

- ◆ 40-55% - сочетанное поражение тонкого и толстого кишечника
- ◆ 25-30% - изолированное поражение тонкого кишечника
- ◆ 20-25% - изолированное поражение толстого кишечника
- ◆ 3-5% - поражение пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.
- ◆ 11-26% - вовлечение прямой кишки
- ◆ 30-40% - неспецифические поражения аноректальной зоны — свищи, трещины, абсцедирующий парапроктит.

Этиология и патогенез

Точные этиопатогенетические механизмы возникновения болезни Крона окончательно не изучены. Согласно существующей теории, у пациентов с болезнью Крона имеются генетически детерминированные нарушения функции иммунной системы – дефекты клеточного и гуморального иммунитета, наличие аутоиммунного компонента, неспособность организма закончить острое воспаление. Эти нарушения приводят к неадекватному иммунному ответу организма на действие ряда пусковых факторов приводит к развитию неспецифического иммунного воспаления с локализацией в стенке кишечника. При этом в роли пусковых факторов могут выступать различные виды бактерий, вирусов, пищевые агенты (рафинированные углеводы, пищевые добавки, чужеродные белки, жиры, входящие в состав маргарина, факторы внешней среды (курение, промышленные интоксикации). Однако иницирующая роль при болезни Крона не была достоверно доказана ни для одного из вышеперечисленных агентов, за исключением курения.

Согласно представленной иммунорегуляторной теории, иммунологические нарушения при болезни Крона скорее всего являются первичными, генетически детерминированными, однако не исключено их вторичное происхождение.

Основным морфологическим субстратом болезни Крона являются гранулемы подслизистого слоя кишки, склонные к изъязвлению и абсцедированию.

Венская классификация болезни Крона (1999)

A – Age – возраст постановки первичного диагноза
A1 - До 40 лет

A2 - 40 лет и старше
L – Location - локализация
L1 - терминальный илеит
L2 - толстая кишка
L3 - илеоцекальная область
L4 - верхние отделы ЖКТ
B – Behavior - течение
B1 - Без стриктур и пенетрации (воспалительная форма)
B2 - Стриктурирующая (обтурационная) форма
B3 - Пенетрирующая форма.

Клиника

Клинически для болезни Крона характерно сочетание кишечных и внекишечных симптомов. К типичным кишечным симптомам болезни Крона относятся: абдоминальные боли (чаще в правой подвздошной области), диарея (особенно после приема пищи), жалобы со стороны аноректальной области при поражении прямой кишки (боли при дефекации), редко - кровь в стуле, признаки мальабсорбции (при обширных поражениях тонкого кишечника).

Внекишечные симптомы болезни Крона включают потерю массы тела, общее недомогание, лихорадку, а также признаки системных проявлений – явления артрита, кожная сыпь (узловатая эритема), кровоточивость десен (афтозный стоматит), офтальмологические жалобы и др.

Системные проявления, ассоциированные с болезнью Крона

Существует 3 основные группы внекишечных проявлений болезни Крона.

I группа – заболевания, возникающие параллельно с кишечными симптомами и обусловленные активностью иммунно-воспалительного процесса; специально-го лечения не требуют:

- √ Артриты
- √ Эписклерит
- √ Афтозный стоматит
- √ Узловатая эритема
- √ Гангренозная пиодермия.

II группа – заболевания иммунно-воспалительного генеза, требующие специального лечения:

- √ Анкилозирующий спондилоартрит и сакроилеит
- √ Увеит
- √ Первичный склерозирующий холангит

III группа – заболевания, обусловленные нарушением всасывания:

- √ Желчнокаменная болезнь (вследствие снижения всасывания желчных кислот)
- √ Анемия.

Осложнения

К относительно частым, типичным осложнениям болезни Крона относятся стенозы кишечника с развитием кишечной непроходимости, перфорация кишки с последующим перитонитом, формирование интрамуральных и/или межпетлевых абсцессов. Реже встречаются такие осложнения как кишечные кровотечения, токсический мегаколон, внутренние и наружные фистулы.

Течение заболевания

Для болезни Крона характерно хроническое рецидивирующее течение (с чередованием атак и ремиссий), либо (реже) – персистирующее течение (чередование периодов со значительно и слабо выраженной клиникой).

Для оценки активности болезни Крона применяют подсчет так называемого индекса Беста, или индекса активности болезни Крона - ИАБК (CDAI, Crohn's Disease Activity Index). Для подсчета этого показателя используют данные дневника, который должен вести пациент (частота неоформленного стула за последнюю неделю, интенсивность болей и общее самочувствие в баллах за неделю, эпизоды гипертермии свыше 37,5°C), а также некоторые данные клинического обследования (наличие внекишечных проявлений, необходимость применения

антидиарейных средств, резистентность передней брюшной стенки, величина гематокрита, дефицит массы тела). Каждый из этих показателей умножается на свой коэффициент значимости, и по сумме полученных произведений подсчитывают индекс активности болезни Крона. Значение ИАБК ≤ 150 свидетельствует о ремиссии заболевания, а более 150 — об активном течении воспалительного процесса.

Диагностика

Диагноз болезни Крона вероятен при наличии следующих признаков:

1. Молодой возраст больного
2. Постоянные абдоминальные боли, чаще в правой подвздошной области.
3. Диарея
4. Лихорадка
5. Потеря массы тела
6. Пальпируемый инфильтрат в правой подвздошной области
7. Сопутствующие поражения перианальной области.

На этапе скрининга в большинстве случаев у больных имеет место анемия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ; по данным биохимического исследования крови — повышение острофазовых показателей, гипо- и диспротеинемия, снижение сывороточного железа. Бактериологическое исследование каловых масс необходимо для исключения кишечных инфекций. В целом, лабораторные методы играют вспомогательную роль в диагностике болезни Крона; решающее значение в постановке диагноза имеет инструментальное обследование, которое обычно включает эндоскопические методы (фиброгастроскопия, колоноскопия, капсульная эндоскопия), морфологическое исследование биоптатов и рентгенологическое исследование (ирригоскопия, пассаж бария по кишечнику).

Эндоскопическое исследование позволяет выявить утолщение, отечность, гиперемия слизи-

стой оболочки, характерную картину «бульжной мостовой», возникающую за счет воспалительных инфильтратов в подслизистом слое; визуализируются линейные (щелевидные) и афтозные язвы, а также дискретные язвы на фоне неизмеренной слизистой. При длительном течении заболевания определяется сужение просвета кишки, многочисленные стенозы.

Характерным признаком эндоскопической картины болезни Крона является сегментарность поражения (очаги измененной слизистой располагаются на расстоянии друг от друга, часто — в значительном отдалении, по типу «прыжков кенгуру»).

Кардинальное дифференциально-диагностическое значение при болезни Крона имеет морфологическое исследование биоптатов, которое позволяет верифицировать диагноз даже на ранних стадиях, при отсутствии типичной эндоскопической картины. В связи с этим морфологическое исследование необходимо проводить у всех больных с подозрением на болезнь Крона, даже при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки. При этом, в связи с тем, что основные патоморфологические изменения локализуются в подслизистом слое, его необходимо включать в биопсийный материал. К ранним морфологическим признакам болезни Крона относятся следующие: скопления макрофагов и лимфоцитов в подслизистом слое (микрогранулемы), участки некротизированного эпителия (возможно являются предшественниками афтозных язв), окклюзия артериол фибрином в минимально измененных участках слизистой, увеличение глубины крипт и снижение высоты ворсинок тонкого кишечника. В поздних стадиях обычно обнаруживаются типичные саркоидоподобные эпителиоидные гранулемы с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса (в 30-40% случаев), трансмуральные воспалительные

инфильтраты в кишечной стенке, богатые лимфоидными элементами, глубокие афтозные или линейные язвы, интрамуральные абсцессы, фистулы, фиброзные изменения стенки кишки.

Ирригоскопия позволяет диагностировать поражение толстого кишечника, а иногда и терминальных отделов подвздошной кишки (при их выполнении контрастной взвесью). Существует несколько рентгенологических стадий болезни Крона. В I стадию (стадию ранних изменений) обычно обнаруживается только утолщение и выпрямление складок кишечника, реже визуализируются мелкие, 0,1-0,2 см в диаметре, язвенные ниши. Во 2 стадии (стадии промежуточных изменений) на рентгенограммах визуализируются мелкие язвенные ниши, а также многочисленные нодулярные дефекты, соответствующие очагам интрамуральных воспалительных изменений. Характерными признаками 3 стадии (стадии выраженных изменений) являются язвенно-нодулярный рельеф слизистой оболочки, глубокие щелевидные изъязвления, сужение просвета кишки («симптом шнура»).

Лечение

Основными задачами лечения болезни Крона являются снижение активности процесса, поддержание ремиссии и предотвращение осложнений.

Базисные медикаментозное лечение, применяемое в активной стадии болезни Крона, включает следующие группы препаратов:

1. Противовоспалительные средства — производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероиды, антицитокиновые препараты (антагонисты фактора некроза опухоли - TNF α).

2. Антибактериальные препараты (метронидазол, ципрофлоксацин).

3. Иммуносупрессивная терапия — кортикостероиды, цитоста-

тики (азатиоприн, метотрексат).

Активный воспалительный процесс в стенке кишки при болезни Крона опосредуется двумя типами провоспалительных медиаторов — эйкозаноидов (простагландины, лейкотриены) и цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12; фактор некроза опухолей (ФНО), g-интерферон).

Действие противовоспалительных препаратов направлено на снижение синтеза или предупреждение действия некоторых из указанных соединений.

Производные 5-АСК

Механизм действия производных 5-АСК состоит в блокаде фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к угнетению синтеза простагландинов. Основными представителями этой группы являются сульфасалазин (состоящий из собственно 5-АСК и сульфаниламидного компонента сульфамиридина) и месалазин (собственно 5-АСК). Сульфасалазин относится к традиционно применяемым препаратам в лечении болезни Крона. Однако этот препарат обладает рядом существенных недостатков, обусловленных наличием сульфаниламидного компонента. Длительный прием препарата может приводить к возникновению лейкопении с агранулоцитозом, токсико-аллергическим реакциям, нарушению функции почек, атакам острого панкреатита. Кроме того, локализация фармакологического действия сульфасалазина при болезни Крона ограничивается тонким кишечником.

Указанных недостатков лишен месалазин, который представлен на фармацевтическом рынке в виде двух основных торговых брендов — Салофальк и Пентаса. Салофальк представляет собой лекарственную форму месалазина с акриловым покрытием, которое позволяет высвободиться активному веществу в терминальных отделах тонкой кишки и толстом кишечнике при опреде-

ленных значениях pH (больше 6,4). Пентаса представляет собой еще более усовершенствованную форму месалазина, имеющую покрытие из этилцеллюлозы. Благодаря этому высвобождение месалазина в составе препарата Пентаса не зависит от значения pH, что позволяет ему оказывать действие на протяжении всего кишечника, включая проксимальные отделы. Кроме того, растворение внешнего покрытия не зависит от скорости транзита по кишечнику, что обуславливает эффективность препарата при выраженном диарейном синдроме.

Кортикостероиды

Механизм противовоспалительного действия кортикостероидов заключается в угнетении фермента фосфолипазы А₂, в результате чего нарушается синтез эйкозаноидов.

В лечении болезни Крона широко применяются системные кортикостероиды — преднизолон, гидрокортизон и др. Однако их применение сопряжено с высоким риском побочного действия — развития стероидных язв, стероидного диабета, артериальной гипертензии и др., а также ограничено частым развитием толерантности и стероидной зависимости. В последние годы был разработан принципиально новый кортикостероид — будесонид (Буденофальк), который отличается от указанных препаратов высокой скоростью метаболизма в печени после всасывания из кишечника. Эта особенность препарата позволяет оказывать действие на слизистую кишечника с последующим всасыванием и быстрой инактивацией, что значительно снижает риск системных побочных эффектов.

Ингибиторы ФНОα.

Одной из наиболее перспективных групп препаратов являются антицитокиновые средства, и в частности, ингибиторы ФНОα.

Единственным зарегистрированным препаратом из этой группы на сегодняшний день является инфликсимаб (Ремикейд), представляющий собой химерные человеческо-мышинные антитела к ФНОα. Клинические исследования показали, что Ремикейд оказывает выраженное противовоспалительное действие, высокоэффективен в лечении тяжелых и осложненных форм болезни Крона. Применение Ремикейда сопровождалось быстрым улучшением эндоскопической картины, снижением ИАБК. Длительный период полувыведения препарата обуславливает его пролонгированное действие, что позволяет при неосложненных формах заболевания ограничиться введением 1 раз в сутки.

Заключение

В последние годы в лечение болезни Крона значительно усовершенствовались — были разработаны эффективные лекарственные формы месалазина (Салофальк, Пентаса), получены кортикостероиды локального действия. В настоящее время изучение новых подходов к терапии воспалительных заболеваний кишечника является достаточно актуальным вопросом. Многочисленные клинические исследования посвящаются разработке и внедрению в практику различных антицитокиновых препаратов — антагонистов провоспалительных интерлейкинов, γ-глобулинов, действующих преимущественно в зоне воспаления.

Хвороба Крона: сучасні підходи до діагностики та лікування.

М.Г. Курченко, І.Л. Кляритська

У статті розглянуті аспекти етіології і патогенезу, діагностики та лікування хвороби Крона. Представлена сучасна класифікація, стратегії лікування, перспективи антицитокінової терапії запальних хвороб кишківника.

Crohn's Disease: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment.

M.G. Kurchenko, I.L. Klyaritskaya

The review presents information about modern aspects of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of Crohn's disease. The modern classification, treatment guidelines, future of anticytokin therapy of inflammatory bowel disease are discussed.