

Болезнь Крона: современные аспекты диагностики и лечения

Воспалительные заболевания кишечника

- **Язвенный колит** (**Неспецифический язвенный колит**) – ЯК, НЯК
- **Болезнь Крона** (**терминальный илеит, гранулематозный энтерит, гранулематозный колит**)- БК
- **Недифференцируемый колит** (не классифицируемый колит) – это термин для обозначения небольшого количества случаев(7-9%), в которых невозможно провести четкое разграничение между ЯК, болезнью Крона или другими типами колита, основываясь на данных анамнеза, эндоскопических признаках, результатах гистологического исследования множественных биоптатов слизистой оболочки кишечника и соответствующего радиологического исследования
- **Неопределенный колит** – термин, используемый патологоанатомом для описания образца, удаленного

Эпидемиология БК

Болезнь Крона

- первичная заболеваемость 2–8 на 100 000 жителей в год
- распространенность 10 -150 человек на 100000 населения

В 2003г. на европейском объединенном конгрессе гастроэнтерологов в Мадриде прогнозировалась «эпидемия» ВЗК в Восточной Европе и России, что реализовалось в 2-3х кратном росте заболеваемости и «омоложении» патологии

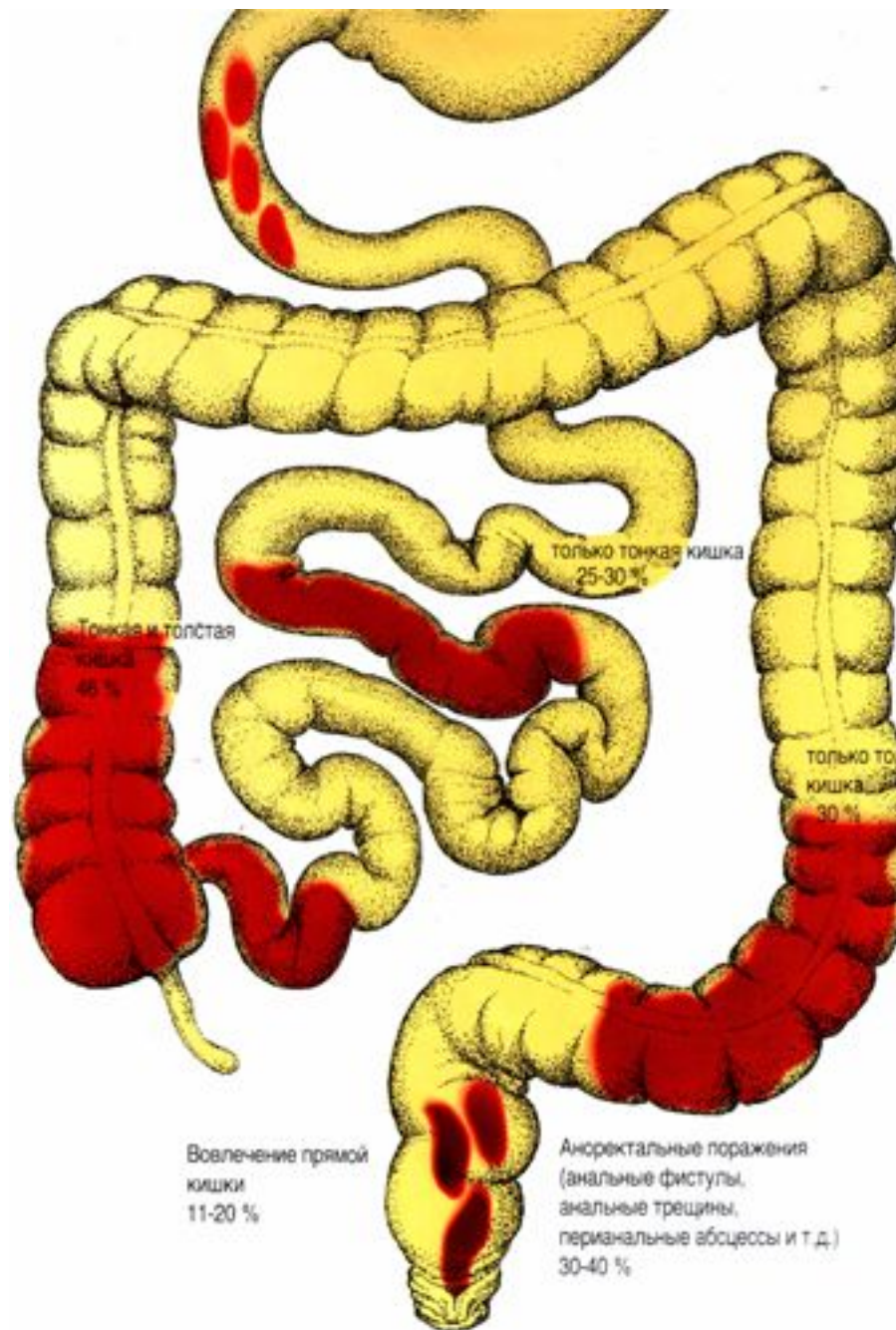
- Наблюдается два пика заболеваемости ВЗК: в возрасте 15-25 лет и 50-80 лет

Болезнь Крона – (терминальный илеит, гранулематозный энтерит, гранулематозный колит) - Определение

- хроническое неспецифическое заболевание, характеризующееся **трансмуральным гранулематозным** воспалением с **сегментарным** поражением пищеварительного тракта, а также внекишечными патологическими проявлениями со стороны кожи, суставов, глаз и других органов.

Болезнь Крона

- Терминальный илеит и проксимальный колит 45-50%
- Только толстая кишка – 30-33%
- Только тонкая кишка – 20-25%
- Прямая кишка – 10-20%
- Сочетание с поражением верхних отделов ЖКТ – до 10%
- Параректальные осложнения до 40%



Диагностика воспалительных заболеваний кишечника (БК)



Первичная диагностика БК

- **Клиническая картина** (симптомы поражения кишечника, внекишечные проявления, местные и системные осложнения)
- **Оценка наследственности**
- **Лабораторная диагностика** (острофазовые реакции, микробиологическое и биохимическое исследование кала, иммунологическое исследование крови)
- **Ультразвуковое исследование брюшной полости**

Уточняющие методы диагностики БК

- **Илео**колоноскопия
- Эзофагогастродуоденоскопия (у пожилых и детей)
- Энтерография (БК тонкой кишки)
- МРТ брюшной полости
- МРТ-энтерография
- Ирригография (БК толстой кишки)
- Эндовидеокапсульное исследование ЖКТ
- Энтероскопия

Клиническая картина, обусловленная местным поражением кишечника

диарейный синдром

Язвенный колит	Болезнь Крона
- часто с тенезмами, императивными и ложными позывами	- жидкий или полужидкий частый стул
- примеси алой и/или темной крови, прожилок крови, слизи, гноя, ректальные плевки	- патологические примеси крови в стуле у ¼ части больных
- ночная диарея	- ночная диарея

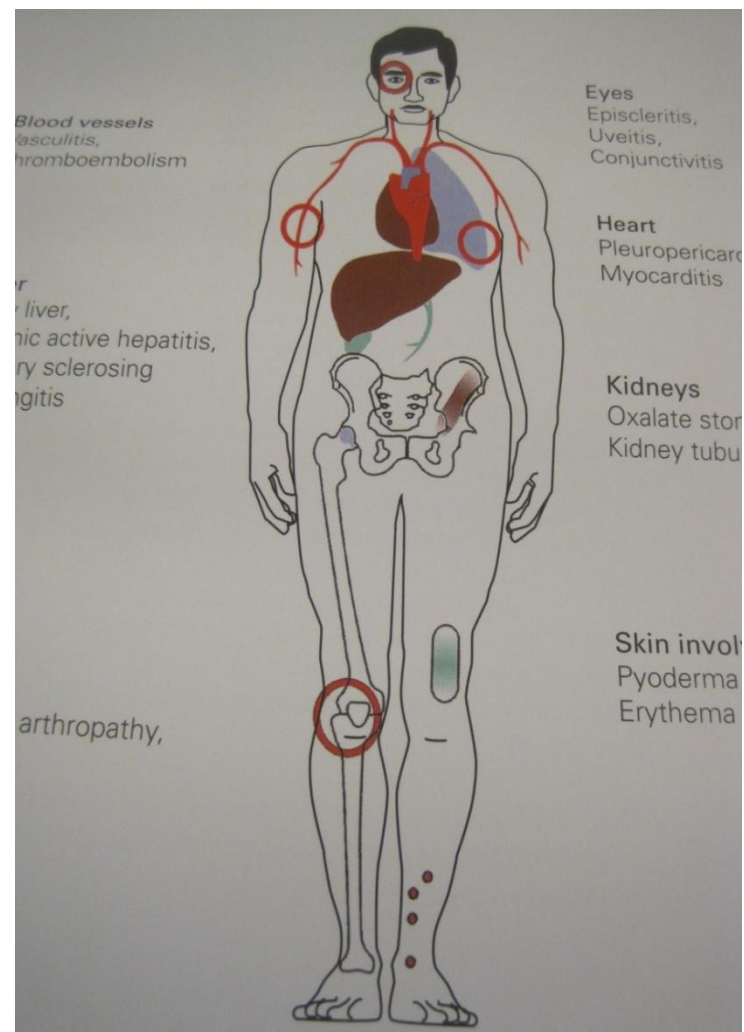
Клиническая картина, обусловленная местным поражением кишечника

боль в животе

Язвенный колит	Болезнь Крона
30-50% больных чаще в левой половине живота, перед актом дефекации	75-80% больных, часто симулирующие острый аппендицит
Аноректальные осложнения не характерны	Аноректальные осложнения - параректальные абсцессы, свищи, парапроктиты – 25-40%

Системные проявления БК

- Поражения суставов (периферические артриты, спондилит, сакроилеит) -15-20%
- Поражения кожи (узловатая эритема – 10%, гангренозная пиодермия – 2-4%)
- Поражения глаз (ирит, иридоциклит, увеит, кератит) 5-8%
- Поражение гепатобилиарной системы (первичный склерозирующий холангит) – 3%.



Маркеры острой фазы воспаления

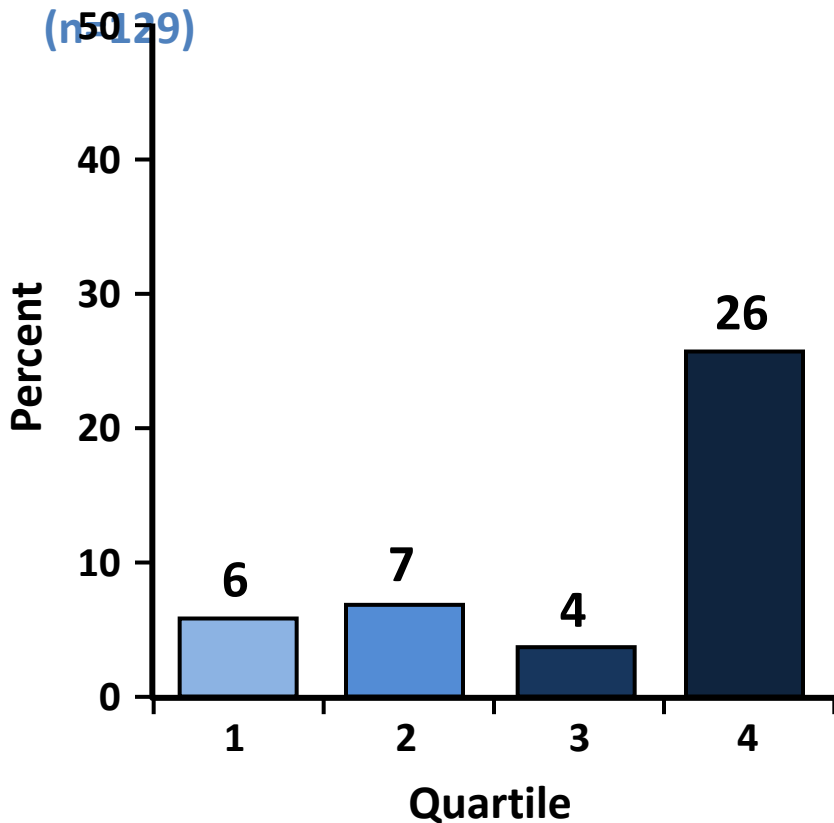
Реакция организма на нарушение гомеостаза из-за острой инфекции, деструкции тканей, иммунологических реакций и онкологического роста.

- Характеризуется местной и системной реакцией в виде:

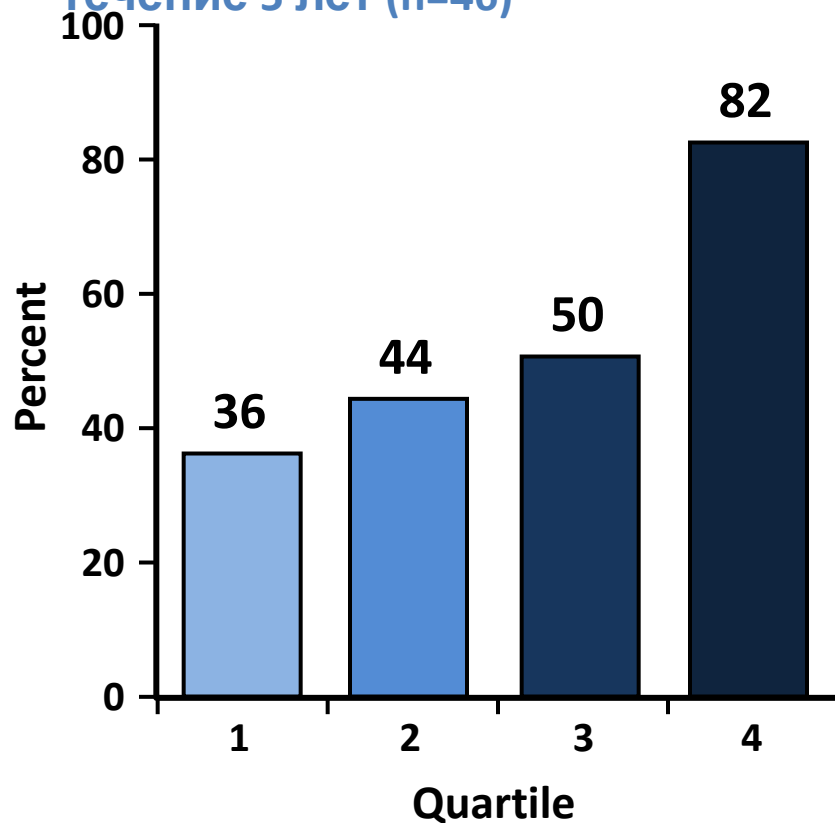
- агрегации тромбоцитов
- активации коагуляции
- активации гранулоцитов и моноцитов
- Синтез специфичных острофазовых белков:
 - Орозомукоид (альфа-1-кислый гликопротеин)
 - **СРБ** (С-реактивный белок)
 - α_1 – Антитрипсин
 - α_1 – Антихимотрипсин
 - Фибриноген, Ферритин
 - Гаптоглобин

СРБ является маркером исхода ВЗК

CRP > 23 mg/L при распространенной форме ЯК является маркером риска колэктомии в течении 5 лет (n=29)



CRP > 53 mg/L вовремя диагностики БК илеоцекальной локализации – маркер риска гемиколэктомии в течение 5 лет (n=46)



Гемоглобин, гематокрит

- Снижение гемоглобина при ВЗК:
 - активная кровопотеря
 - хронический дефицит железа
 - дефицит витамина В12 (снижение абсорбции в подвздошной кишке)
 - воспалительная депрессия костного мозга
 - дефицит фолиевой кислоты (при длительном лечении салазопрепаратами)
 - аплазия костного мозга при лечении цитостатиками

Гематокрит – единственный лабораторный параметр, используемый при определении активности при болезни Крона (индекс Беста)

Диспротеинемия

Гипоальбуминемия обусловлена:

- Секреторным типом диареи
- Мобилизация из циркулирующего русла в воспалительные участки ЖКТ
- Катаболическим действием стероидной терапии

γ-глобулины:

- Гипергаммаглобулинемия, преимущественно **IgM-фракции** – обнаруживаются у 30% пациентов с сопутствующим первичным склерозирующим холангитом
- Гипергаммаглобулинемия, преимущественно **IgG4** фракции – характерно для пациентов с сопутствующим аутоиммунным панкреатитом

Рутинный лабораторный мониторинг для специальных клинических ситуациях при БК

Первичный склерозирующий холангит – нередкое ассоциированное заболевание билиарной системы при ВЗК. Проявления:

- Холестаза: повышение щелочной фосфатазы, билирубина, холестерина, ГГТП.
- Гипегаммаглобулинемия
- Цитолитический синдром: повышение АЛТ, АСТ.
- Повышение антинуклеарных АТ

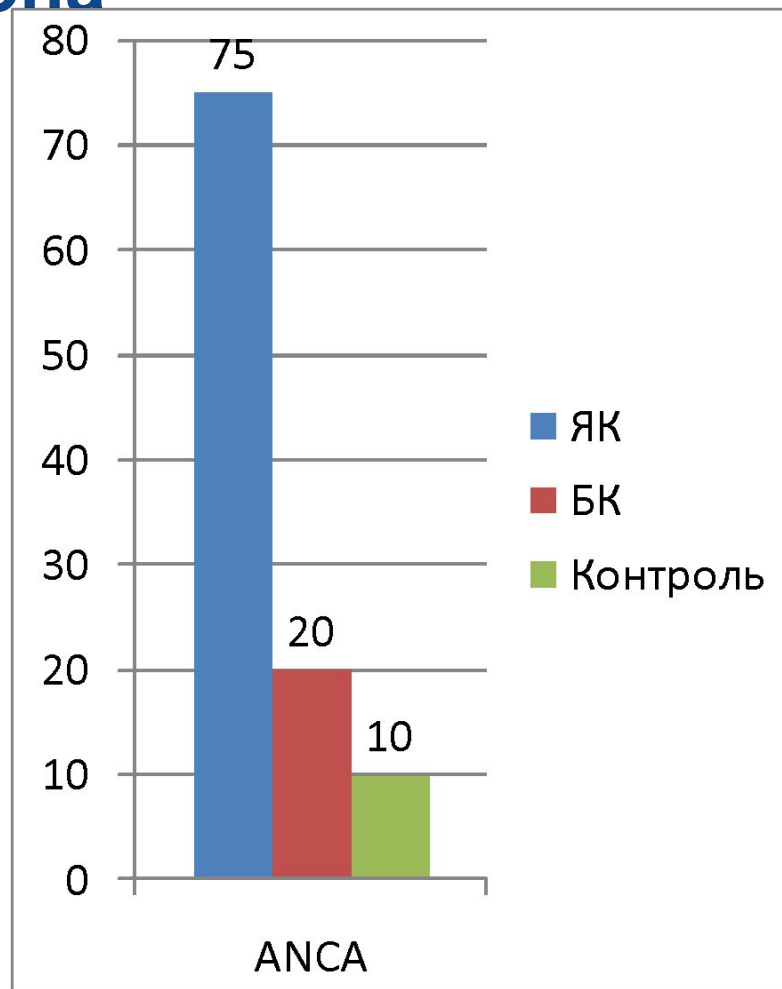
Рутинный лабораторный мониторинг для специальных клинических ситуациях при ВЗК

Хронический аутоиммунный панкреатит. Проявляется:

- Повышение
липазы/панкреатической амилазы в
2 и более раз
- Гипергаммаглобулинемия
(увеличение IgG и IgG4)

Маркеры дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона

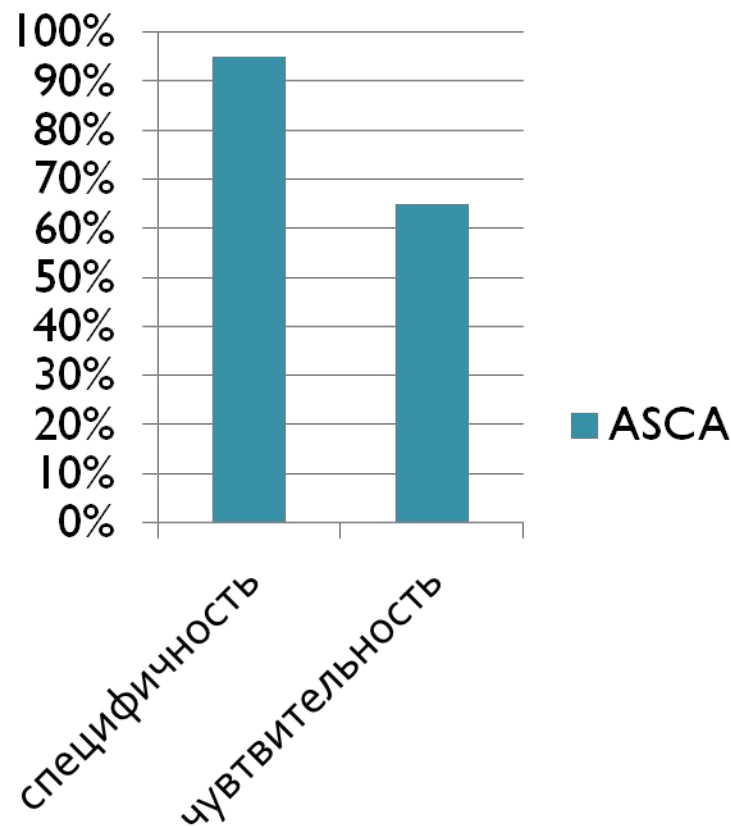
- **Иммунологическая диагностика**
- pANCA - Антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Частота выявления pANCA варьирует от 50% до 90% при язвенном колите
- Вероятность ложноположительных результатов для пациентов с другими заболеваниями составляет около 20%, для здоровых людей – до 10%



Маркеры дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона

ASCA (антитела к *Saccharomyces cerevisiae*)

- **Специфичность** ASCA IgG и IgA -антител для болезни Крона составляет **95-100%**.
- **Чувствительность** для ASCA IgG- и для IgA-класса составляет **75% и 60%** соответственно.



Исследование кала

Маркеры воспаления:

В копрограмме – признаки дистального колита при левостороннем поражении
(лейкоциты, слизь, эритроциты)

В биохимическом исследовании

- фекальный калпротектин
- альфа1-антитрипсин
- дефензин
- лактоферрин

Фекальный кальпротектин

- Является продуктом нейтрофильных гранулоцитов, обнаружение которых в кале указывает на воспаление в стенке кишки
- Неспецифический маркер воспаления (повышен также при инфекционных заболеваниях кишечника, онкологическом поражении)
- Служит для *дифференциального диагноза функциональных и воспалительных заболеваний кишечника*

Интерпретация результатов исследования фекального кальпротектина

Результат	Интерпретация	Рекомендации
Ниже 50 мкг/г	Нормальные значения	Нет необходимости дальнейших инвазивных процедур
50-100 мкг/г	Сомнительный результат	Повторный тест при сохраняющихся симптомах заболевания
100-200 мкг/г	Возможен легкий воспалительный процесс (НПВП-энтероколопатия, дивертикулит) а также в период ремиссии ВЗК	Мониторирование воспалительного процесса в зависимости от лечения
Более 200 мкг/г*	Свидетельствует об активно развивающемся воспалительном процессе в кишечнике	Необходимо уточнение диагноза, в том числе инвазивными методами исследования активное лечение

Язвенный колит vs Болезнь Крона

Дифференциальная диагностика



Ремиссия при Болезни Крона

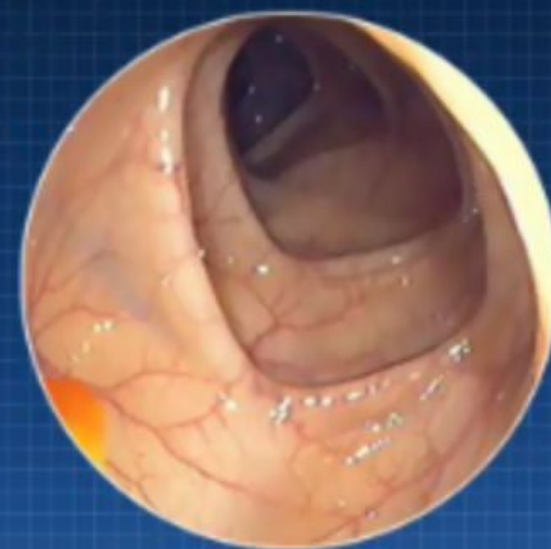
Болезнь Крона



норма

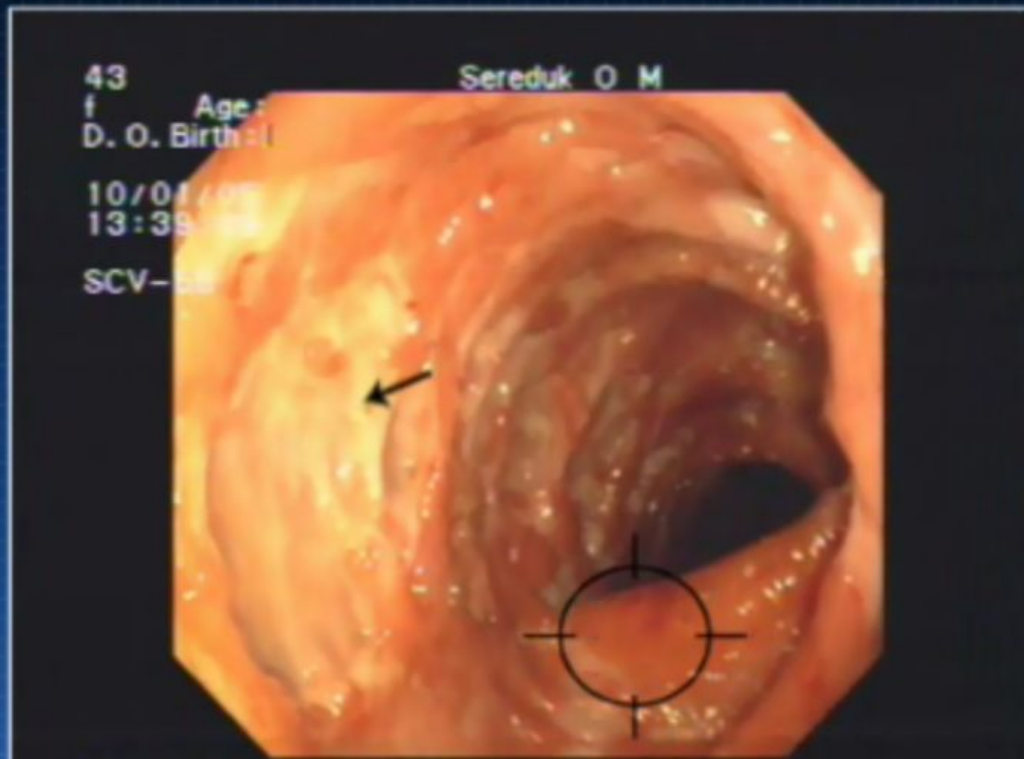
Болезнь Крона симптом «чемоданных ручек»

Болезнь Крона



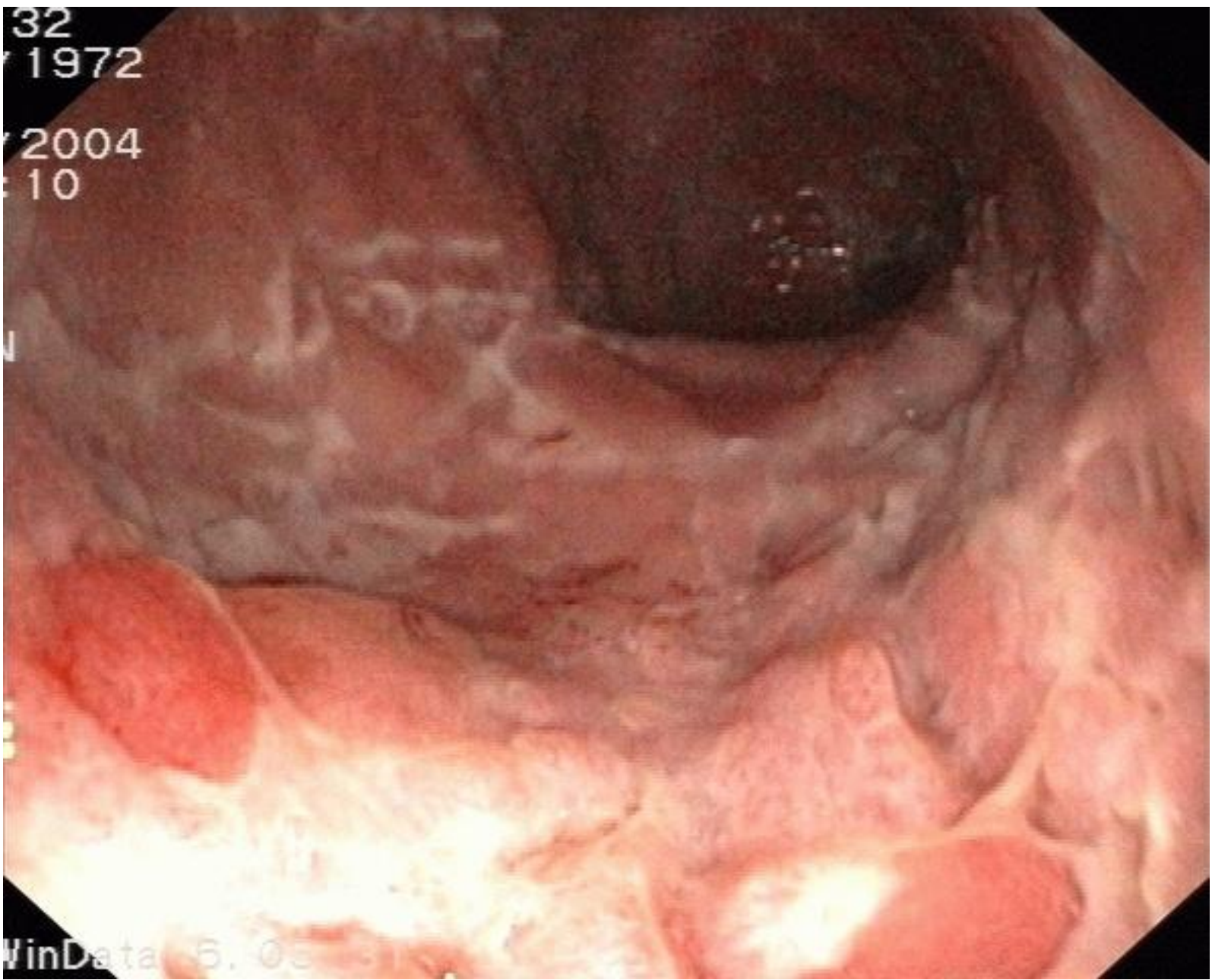
норма

Болезнь Крона



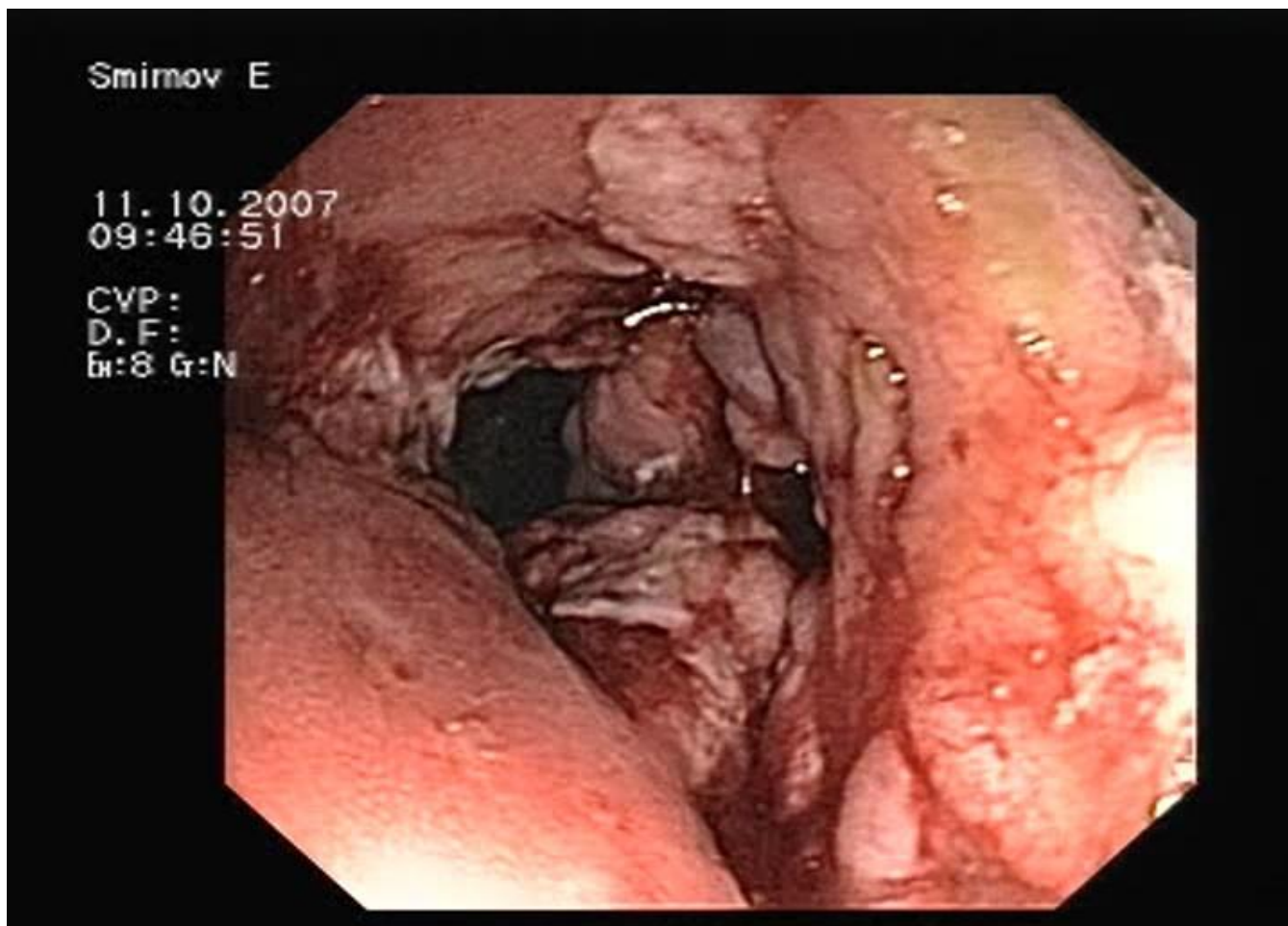
норма

32
1972
2004
10



WinData 5.05

Инфильтрат с язвами и сужением илео-цекального отдела кишечника

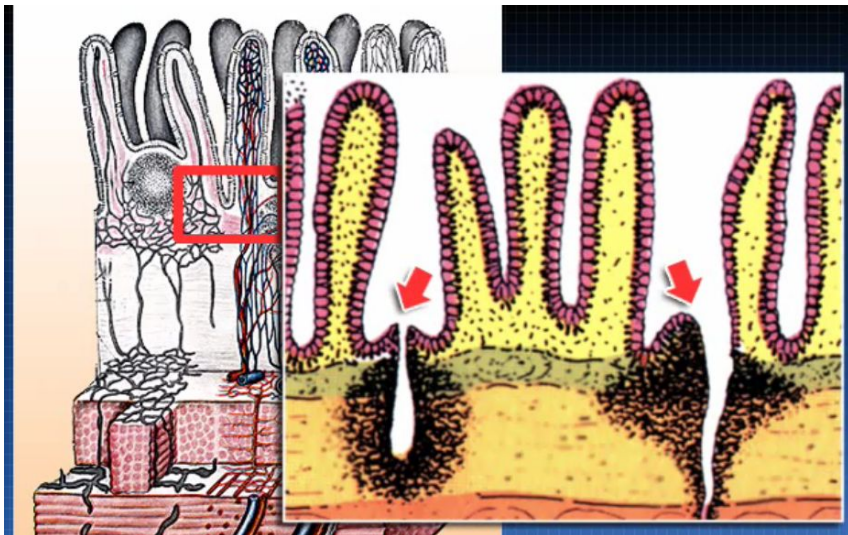


Эндоскопические признаки БК

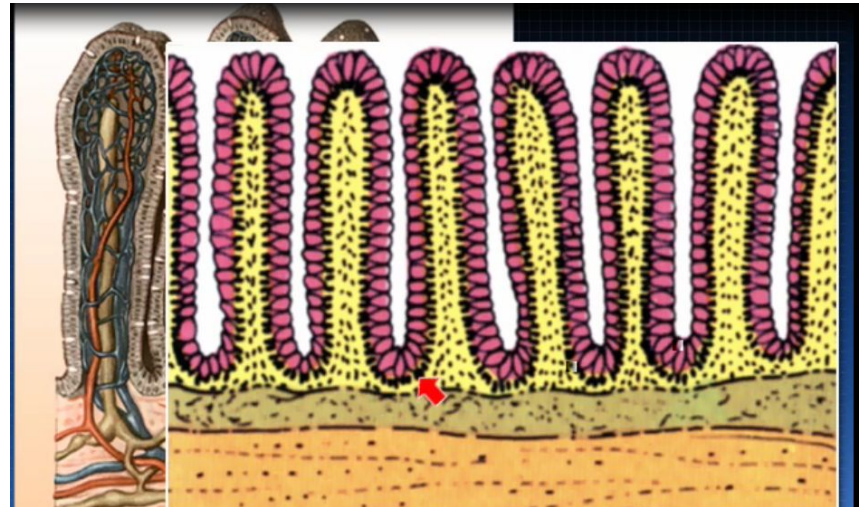
- Сегментарность (прерывистость) поражения;
- Формирование афт или афтоидных язв, которые могут выявляться в любых отделах ЖКТ;
- Формирование изолированных глубоких линейных язв.
- Наличие стенозов кишечника (стриктур);
- Вовлечение в патологический процесс подвздошной кишки, анальные поражения;
- За счет отека подслизистого слоя между изъязвлениями формируется картина, известная в литературе как рельеф «булыжной мостовой» (cobblestone);
- Устья свищей.

Патоморфология ВЗК

Болезнь Крона



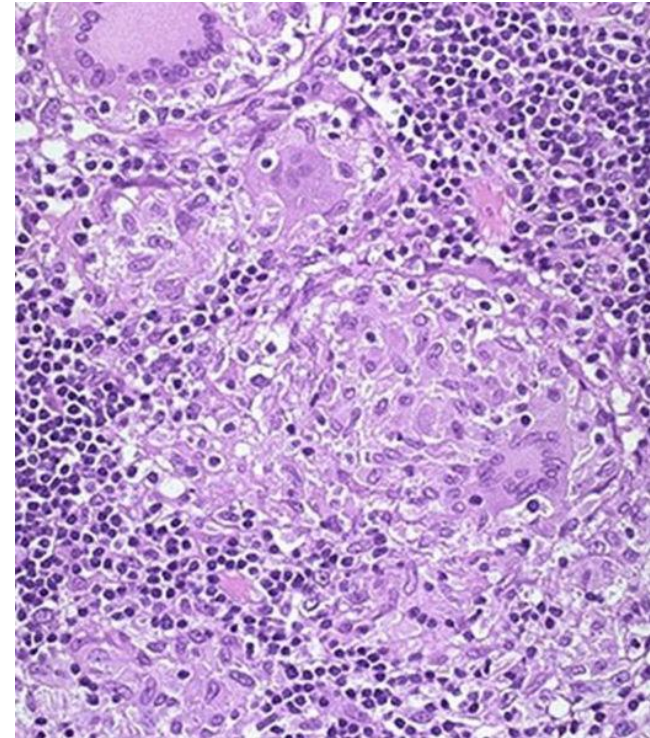
Язвенный колит



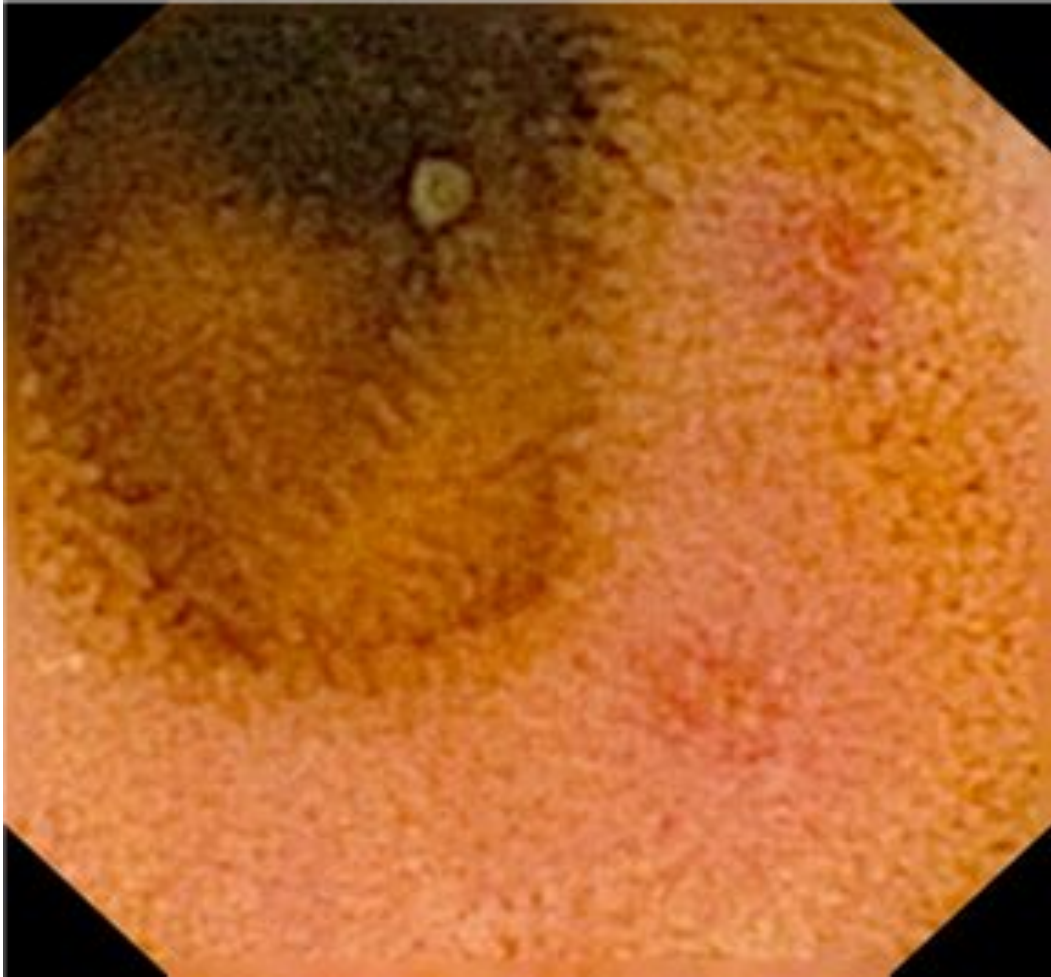
ПАТОМОРФОЛОГИЯ Болезни Крона

Микроскопически:

- воспалительный процесс наблюдается не только в слизистой оболочке, но распространяется на все слои кишечника и преобладает в подслизистом слое
- воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов.
- характерно **образование неказеозных саркоидоподобных гранул** из эпителиоидных клеток, макрофагов, лимфоцитов, эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лагханса (**до 10% при биопсии, до 65% в операционном материале**)
- творожистый некроз в гранулёмах не наблюдается
- поражение лимфатических узлов, в них лимфомакрофагальная гиперплазия и эпителиоидные гранулёмы.



Болезнь Крона с поражением тонкой кишки



Радиологическая диагностика БК

Обзорная рентгенограмма брюшной полости –

- Токсический мегаколон
- Перфорация толстой кишки (под куполом диафрагмы свободный газ).

Рентгенологическое исследование кишечника с контрастным веществом (барием, гастрографином)

- потеря гаустрации толстой кишки
- неравномерность рисунка слизистой оболочки обусловленная изъязвлениями
- псевдополипы
- сужение просвета толстой кишки и ее ригидность, симптом “шланга”.
- «укорочение» толстой кишки вследствие мышечного спазма

Компьютерная томография и УЗИ полезны в случае когда имеются внутрибрюшинные абсцессы, формирование инфильтрата, увеличение лимфатических узлов брыжейки

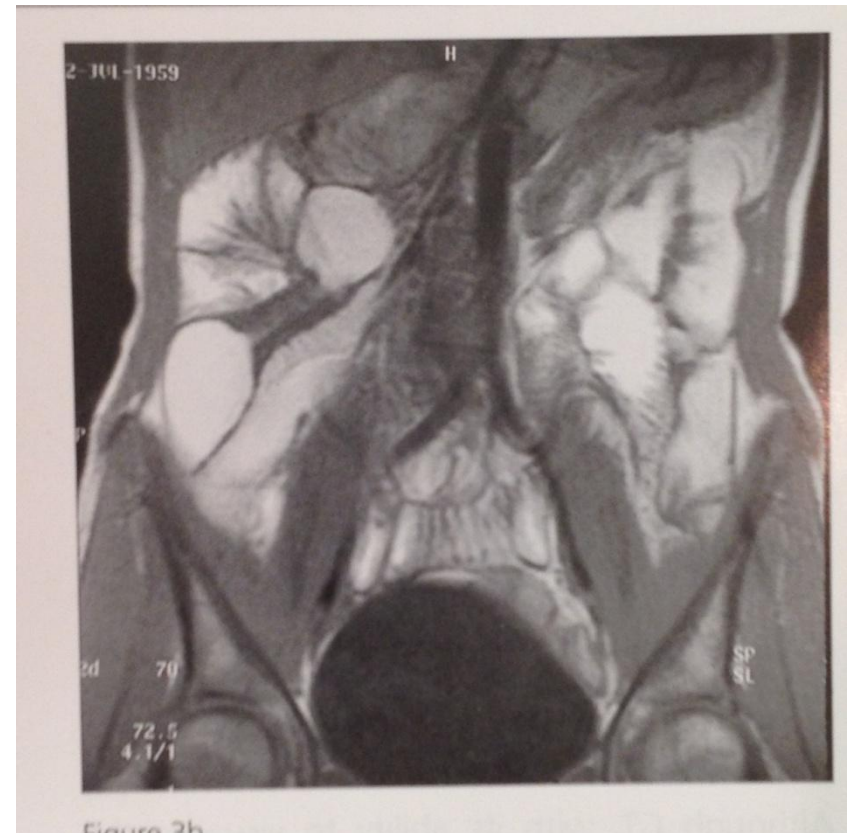
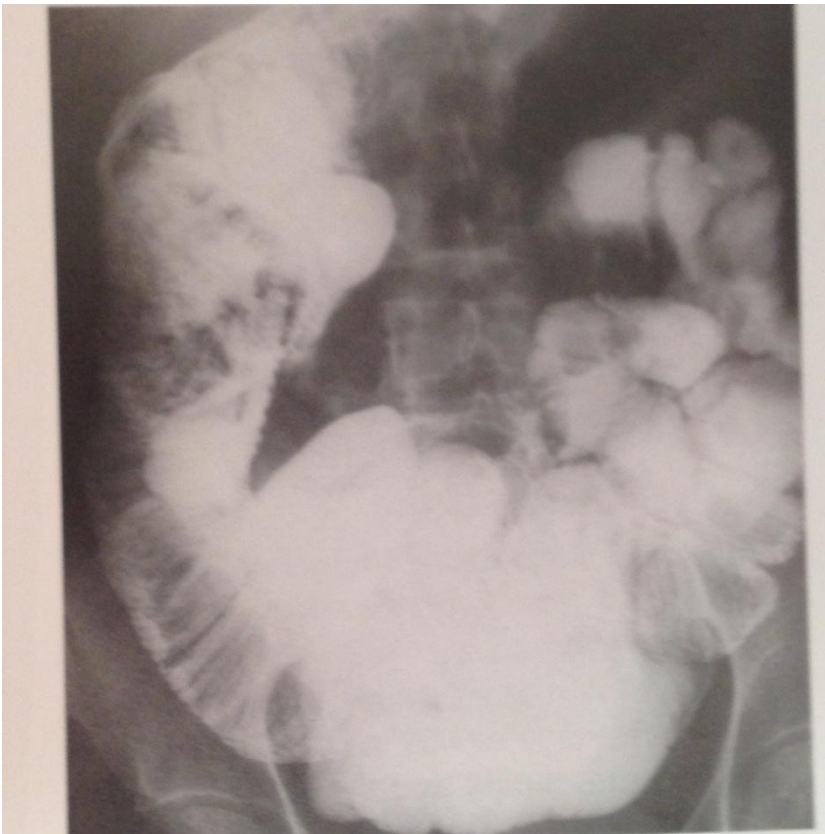
Гидро-МРТ (введение парамагнетика+оральный прием контрастного раствора) кишечника – позволяет оценить состояние тонкой и толстой кишки (утолщение, накопление контраста в воспаленном сегменте кишки), наличие свищей при БК

**БК- глубокое изъязвление, пенетрация
воспаления на стенки кишок (формирование
инфильтрата)**

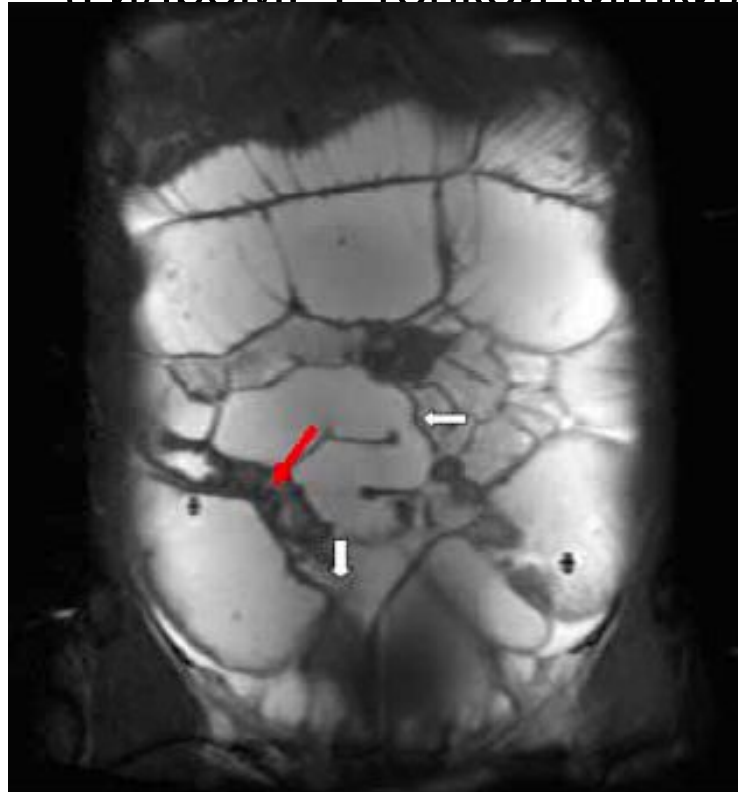


**Рентгенография. Стеноз илеум (энтероклизис).
Просмотр затруднен из-за
наложения тонкой кишки**

**МРТ стеноз илеум –
убраны
визуализированные ранее
петли тонкой кишки**



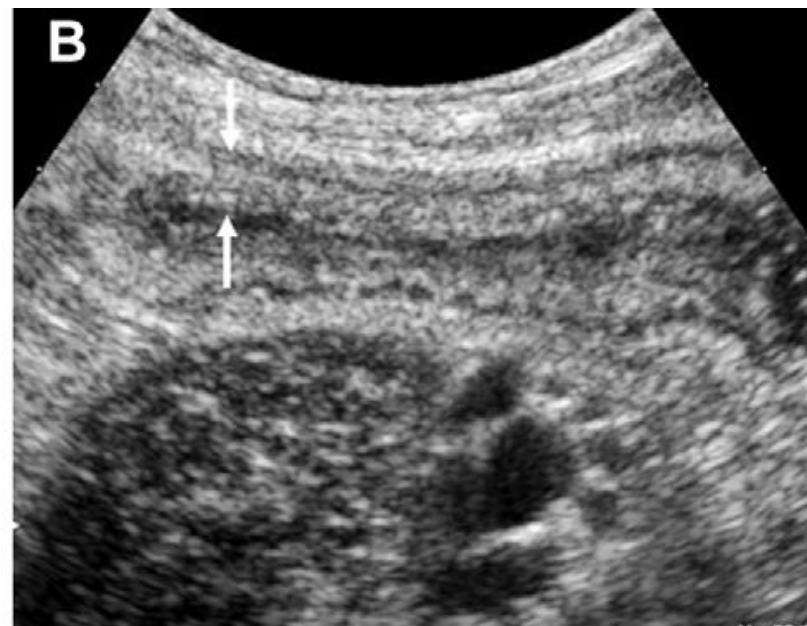
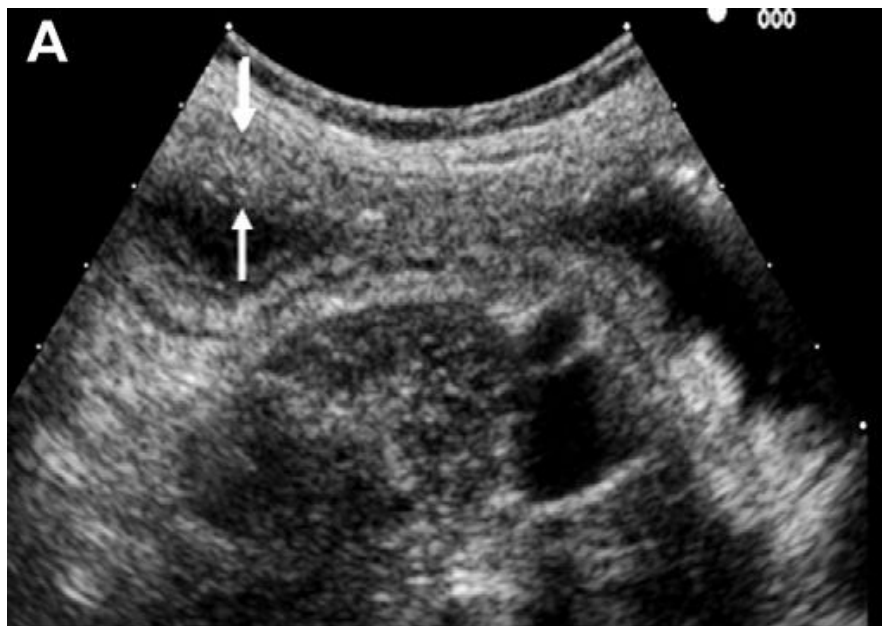
Для уточнения характера изменений в тонкой кишке проводится МРТ-энтерография с раствором маннитола в качестве контраста (ГидроМРТ тонкой кишки)



Участок сужения просвета подвздошной кишки (стриктура) в правой половине брюшной полости за счет циркулярного асимметричного утолщения стенки (красная стрелка). Выраженное престенотическое расширение выше расположенных петель тонкой кишки до 7 см (белые стрелки).

Материал В.Ю. Собко

Утолщение стенки толстой кишки при БК при УЗИ



Дифференциальная диагностика БК с другими заболеваниями ЖКТ

Исключение инфекционной этиологии диареи

- Бактериальная диарея (*кампилобактериоз, сальмонеллез, дизентерия, ишерихиоз*) – посев кала, серологические анализы крови, ПЦР кала
- Вирусная диарея (*ротовирус, астровирус, аденовирус, норфлок, ЦМВ*) – ПЦР кала, ПЦР биоптата толстой кишки
- Псевдомембранозный колит (антибиотик-ассоциированная диарея) – *Clostridium difficile* – определение токсина А и В

Глистные инвазии

Острицы – проктит

Аскариды – воспаление,
эрозирование тонкой
кишки

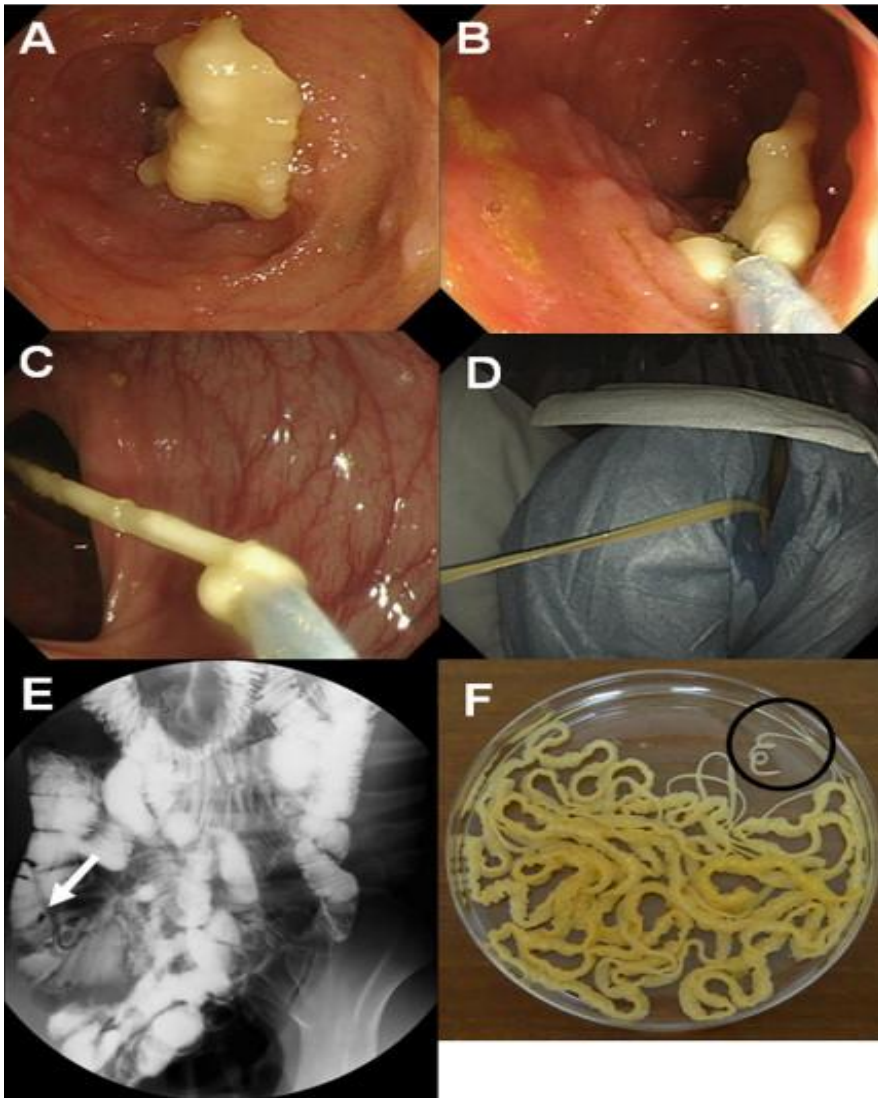
Власоглав –
терминальный илеит

Широкий лентец –
поражение тонкой кишки,
терминальный илеит

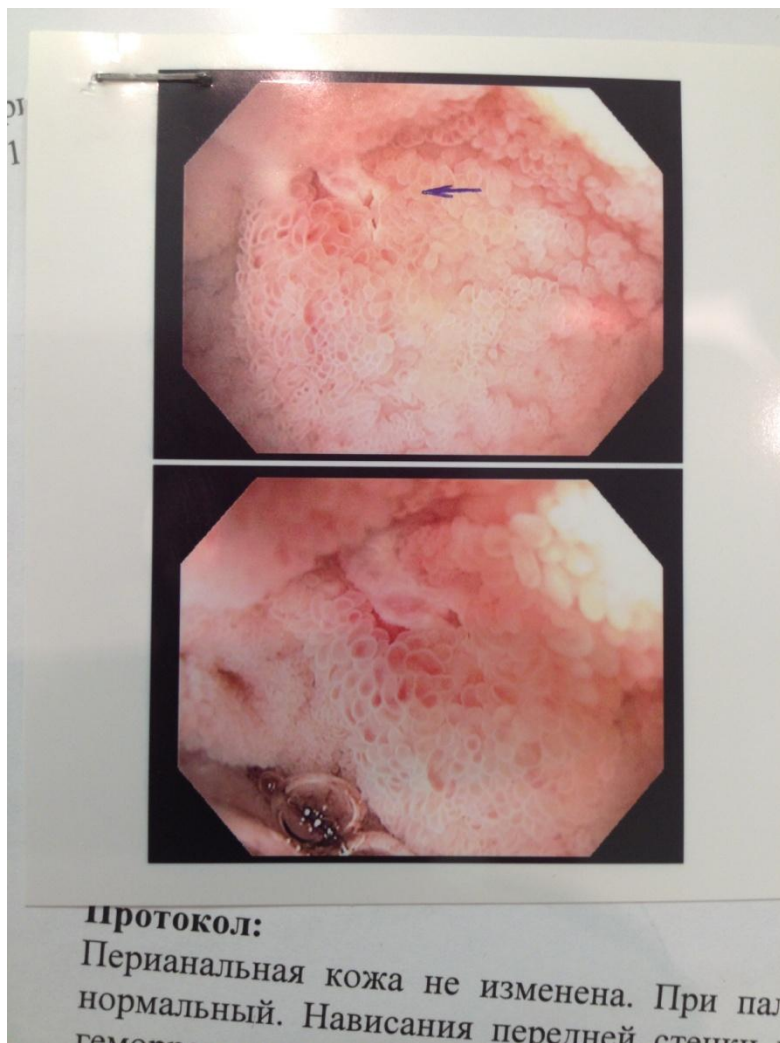
Анкилостомы –
поражение
двенадцатиперстной,
тощей кишки

Трихинелла – поражение
тонкой и толстой кишки

Свиной и бычий цепень –
поражение тонкой кишки



Терминальный илеит при аскаридозе



- Заключение эндоскопии:
Эрозивный терминальный илеит. Болезнь Крона?
Дивертикулез сигмовидной кишки. Эндоскопические признаки левостороннего колита
- Заключение гистологическое:
эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация собств пластинки ТК
- АТ к аскаридам 1:400
- ПЦР кала на аскариды - положит

Псевдомембранозный колит



Анамнез использования антибиотиков

При эндоскопическом исследовании толстой кишки воспаление непрерывное. Характерно наложение белесоватых или желтоватых бляшек фибрина в виде «мембран»

Положительный анализ кала на токсин *Cl. difficile*

Дифф. диагностика болезни Крона и туберкулеза кишечника

Болезнь Крона	Туберкулез кишечника
Поражение слепой кишки – 37%	Поражение слепой кишки – 84%
Поражение подвздошной кишки – 87%	Поражение подвздошной кишки – 63%
Обнаружение казозных и неказеозных гранулем при биопсии ТК – 17%	Обнаружение казозных и неказеозных гранулем при биопсии ТК – 88%
Лимфоидная гиперплазия – 15%	Лимфоидная гиперплазия - 85%
Циркулярные язвы ТК – 7,5%	Циркулярные язвы ТК – 90%
Деформация слепой кишки – 2,5%	Деформация слепой кишки - 35%
Продольные язвы ТК – 57,7%	Продольные язвы ТК – 10%
Афтозные язвы ТК – 42,5%	Афтозные язвы ТК – 0%
«Звездчатые» язвы ТК – 75%	«Звездчатые» язвы ТК – 10%
Псевдополипоз – 25%	Псевдополипоз – 0%

Comparative retrospective assessment of prospectively recorded endoscopic and histological findings between CD and GI-TB; the first Eastern European registry data

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА

Улучшение или оптимизация лечения

Воспаление при болезни Крона должно быть под полным контролем своевременно назначенной и адекватной терапии
«ОПТИМИЗИРОВАТЬ»

Определение

1. Сделать настолько совершенным и эффективным насколько возможно
2. Использовать все преимущества имеющихся возможностей

Классы препаратов для лечения ВЗК

Биологические препараты

- Инфликсимаб (Ремикейд)
- Адалимумаб (Хумира)
- Цертолизумаб (Симзия)
- Голимумаб (Симпони)

Иммуно-
супрессоры

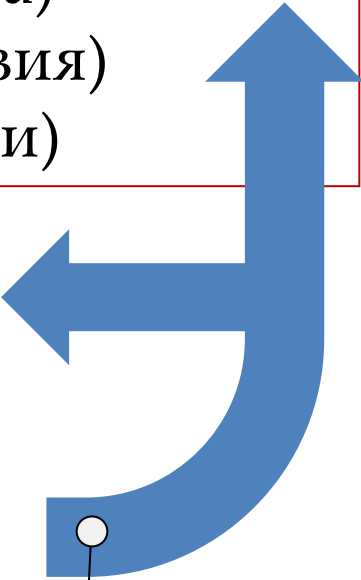
- Азатиоприн
- 6-меркаптопурин
- Циклоспорин А

Глюкокортико-
стероиды

- Преднизолон
- Будесонид

5-амино-
салицилаты

- Месалазин
- Сульфасалазин



Гормональная зависимость
Гормональная
резистентность

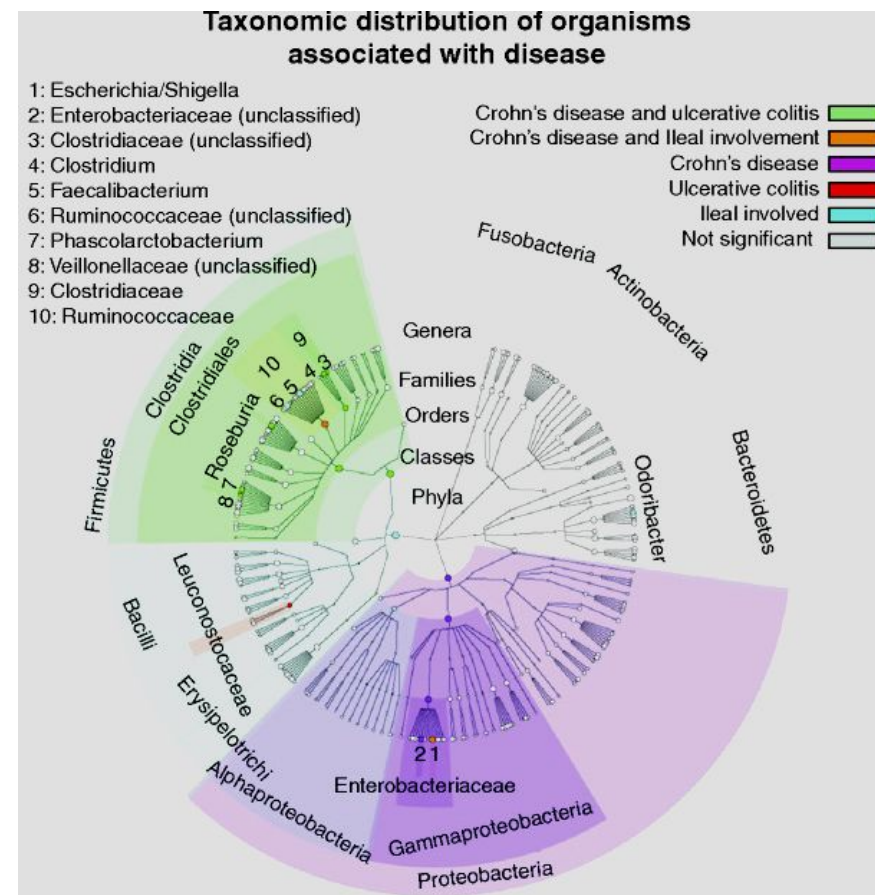
ИЗМЕНЕНИЯ СПЕКТРА ПРОСВЕТНОЙ И ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА ПО ДАННЫМ МЕТАГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Композиция кишечной микробиоты больных НЯК и больных БК отличается от здоровых субъектов на 67.6% и 78.6%, соответственно.

На уровне типов: существенное снижение числа Firmicutes ($P < 0.01$), а также существенное увеличение Proteobacteria у пациентов с активной формой заболевания ($P = 0.028$; $P = 0.016$).

На уровне класса: существенное снижение количества Clostridia ($P < 0.001$) и увеличение GammaProteobacteria ($P < 0.001$).

На уровне видов: значительное снижение Faecalibacterium, Ruminococcus и Ruminococcaceae, обладающих противовоспалительными эффектами ($P < 0.001$), на фоне значимого увеличения Escherichia-Shigella ($P < 0.001$).



Плацебо-контролируемые исследования пробиотиков для поддержания ремиссии при б.Крона

автор	год	Препарат, доза	
Malchow	1997	E. coli 1917, (200 г/день)	Во всех исследованиях частота обострений оказалась сопоставимой с группой плацебо
Guslandi	2000	S. Boulardi 1,0 г/день	
Zocco	2003	Lactobacilli GG 18 млрд/день	
Schultz	2004	Lactobacilli GG 20 млрд/день	
Bousvaros	2005	Lactobacilli GG 20 млрд/день	

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!