

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Рецензия ассистента кафедры госпитальной терапии и иммунологии с
курсом ПО, Песеговой Марины Витальевны на реферат ординатора
первого года обучения специальности
«ОВП» Торгунаковой Екатерины Сергеевны по теме: «Болезнь Крона:
патогенез, клиника, диагностика, лечение».

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной
работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения,
включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление
возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с
рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным
материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать
свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме,
однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований
по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения
наглядности качества работ,
нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	-
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная
Комментарий рецензента:

Дата: 19.12.2022

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

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

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:

«Болезнь Крона: патогенез, клиника, диагностика, лечение»

Выполнила:

Ординатор 1 года обучения

ОВП

Торгунакова Екатерина

Сергеевна

Красноярск, 2022 г

Оглавление

Введение	3
Эпидемиология	3
Этиология и патогенез	3
Патоморфология	4
Классификация.....	5
Клиническая картина	7
Дифференциальная диагностика.....	10
Лечение	10
Список литературы.....	14

Введение

Болезнь Крона - хроническое заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов ЖКТ и преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки. Болезнь Крона остается одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, так как по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения.

Эпидемиология

Заболеваемость болезнью Крона составляет 25-30 случаев на 100 000 населения. Изолированное поражение подвздошной кишки наблюдают в 35% случаев, толстой кишки - в 20%, подвздошной и толстой - в 45%. У женщин болезнь Крона развивается несколько чаще. Пик заболеваемости приходится на возраст 20-30 лет.

Этиология и патогенез

Этиология болезни Крона недостаточно изучена, выделяют несколько факторов, участвующих в развитии заболевания, включая генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. Описано около 100 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с БК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, механизмов распознавания микроорганизмов, эндоплазматического ретикулоцитарного стресса, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа. Ключевым дефектом иммунитета, предрасполагающим к развитию ВЗК является нарушения распознавания бактериальных молекулярных маркеров (паттернов) дендритными клетками, что приводит к гиперактивации сигнальных провоспалительных путей.

Также при болезни Крона отмечается снижение разнообразия кишечной микрофлоры за счет снижения доли анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroidetes и Firmicutes. При наличии указанных микробиологических и иммунологических изменений ВЗК развивается под действием пусковых факторов, к которым относят курение, нервный стресс, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, кишечные инфекции, особенно инфекцию C.difficile. Результатом взаимного влияния данных факторов риска является активация Th1- и Th17-клеток, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 13 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для болезни Крона саркоидных гранул, состоящих из эпителиоидных гистиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток. При БК могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта – от полости рта до ануса.

Патоморфология

Морфологический признак болезни Крона - значительное утолщение поражённой стенки кишечника в результате трансмурального воспаления. Характерна множественность участков поражения (очаговые гранулёмы, глубокие извитые или линейные изъязвления), отстоящих друг от друга на большое расстояние (сегментарность поражения). Макроскопически слизистая оболочка напоминает "булыжную мостовую": участки нормальной слизистой оболочки сменяются изъязвлениями и гранулематозными разрастаниями. Микроскопически в зоне поражения обнаруживают отёк и гиперплазию лимфатических фолликулов в подслизистой оболочке, пролиферацию ретикулоэндотелиальных и лимфоидных элементов, гранулёмы, состоящие из гигантских и эпителиоидных клеток.

Классификация

Для классификации БК по локализации поражения применяется Монреальская классификация (Табл.1). Поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит.

Таблица 1. Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения

Терминальный илеит	± Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта ± Поражение аноректальной зоны
Колит	
Илеоколит	

По распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК:

- Поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);
- Возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. Распространенную БК:

- Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков). По характеру течения выделяют:
 1. Острое течение (менее 6 месяцев от дебюта заболевания);
 2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии);
 3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, протяженностью поражения, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Однако для формулирования диагноза и определения тактики лечения следует определять тяжесть текущего обострения (атаки) (УДД 1b, УУР В), для чего используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России, индекс Харви-Брэдшоу, а также индекс активности БК (индекс Беста; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях в виду сложности его расчета. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки. Использование той или иной системы оценки тяжести определяется рутинной практикой конкретного лечебного учреждения.

Болезнь Крона также классифицируется в зависимости от фенотипического варианта (формы) как:

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая (аналоги в русскоязычной литературе- просветная, инфильтративно-воспалительная, неосложненная, в англоязычной литературе- luminal);
2. Стриктурирующая (стенозирующая);
3. Пенетрирующая (свищевая).

Перианальные поражения (свищи; анальные трещины, перианальные абсцессы) могут дополнять любой из указанных фенотипических вариантов, а также быть самостоятельным проявлением БК.

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

1. Гормональная резистентность:
 1. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной

динамики клинических и лабораторных показателей, несмотря на системное введение ГКС в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней; или

2 В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 60 мг преднизолона, в течение 2 недель.

2. Гормональная зависимость:

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

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

Общие проявления для всех форм болезни Крона (независимо от локализации процесса) включают диарею, боли в животе, снижение массы тела (часто обусловленное сопутствующей анорексией) и лихорадку в сочетании со слабостью, повышенной утомляемостью и анорексией.

Диарея при поражении подвздошной кишки обусловлена нарушением всасывания жёлчных солей, повышенной секрецией ионов и воды в толстой кишке. При локализации процесса в толстой кишке диарея напоминает таковую при язвенном колите.

Боли в животе в период обострения обычно коликообразные, локализуются в нижних отделах живота, часто усиливаются после еды, что обусловлено обструктивной природой процесса.

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от локализации процесса. Для тонкокишечной формы характерна боль в животе, которая напоминает аппендикулярную, не уменьшается после дефекации и усиливается после приёма пищи. Синдром мальабсорбции (снижение массы тела, анемия,

задержка роста у детей, гипопроотеинемия, отёки) развивается редко, только при распространённом процессе в тонкой кишке или в результате её резекции. При локализации процесса в дистальной части подвздошной кишки может развиваться дефицит витамина В₁₂. В 20-30% случаев возможны обтурационная кишечная непроходимость или кишечное кровотечение.

Для толстокишечной формы характерны диарея до 10-12 раз в сутки с примесью крови, гноя; императивные позывы на дефекацию ночью или под утро. Боли возникают после еды или перед дефекацией, усиливаются при движениях, дефекации, очистительной клизме, обычно локализуются в нижних и боковых отделах живота. Прямая кишка, в отличие от перианальной зоны (40% случаев), в патологический процесс вовлекается редко. При поражении дистальных отделов толстой кишки заболевание может проявиться симптомами острого парапроктита, развитием анальных или ректальных стенозов, приводящих к запорам.

Внекишечные проявления болезни Крона включают следующие синдромы:

- Связанные с активностью процесса - артриты, афтозный стоматит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, эписклерит, увеит, ирит.
- Не связанные с активностью процесса - первичный склерозирующий холангит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит. Доказана генетическая связь анкилозирующего спондилита с HLA-B27.
- Связанные с мальабсорбцией вследствие поражения тонкой кишки - нефролитиаз, холецистолитиаз, анемия, нарушения свёртывания крови и т.д.

Для определения выраженности патологического процесса и тактики лечения рекомендуют использовать индекс активности болезни Крона по Бесту. Изменения в анализе крови неспецифичны: обычно определяют анемию, увеличение СОЭ, гипопроотеинемия, электролитные нарушения, снижение концентрации фолиевой кислоты, витаминов В₁₂ и D. При

копрологическом исследовании из-за нарушения переваривания и всасывания обнаруживают стеаторею (при поражении тонкой кишки - с преобладанием жирных кислот и их солей), амилорею, креаторею.

Инструментальные исследования

Диагноз болезни Крона основывается на сочетании клинических, эндоскопических, рентгенологических и морфологических данных.

При ФЭГДС обнаруживают поражение верхних отделов ЖКТ. Локализация процесса в желудке составляет 1-1,5% всех случаев болезни Крона, причём наиболее часто наблюдают изолированное поражение антрального отдела желудка или сочетанное поражение желудка и начального отдела двенадцатиперстной кишки. Желудок часто вовлекается в процесс в терминальной стадии поражения кишечника.

При ректороманоскопии с биопсией обнаруживают изменения в прямой кишке (вовлекается в патологический процесс в 50% случаев). Биопсию рекомендуют проводить даже при визуально неизменённой слизистой оболочке, поскольку у 20% больных при гистологическом исследовании определяют гранулёмы.

При колоноскопии оценивают слизистую оболочку всей толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, определяют локализацию процесса, размеры поражения, наличие или отсутствие стриктур, можно своевременно распознать рецидив заболевания у больных, перенёсших операцию, произвести множественную биопсию слизистой оболочки толстой и терминального отдела подвздошной кишки. Поскольку патологический процесс начинается с подслизистой оболочки, обязательно включение этого слоя в биопсийный материал. Однако гистологическое исследование биоптатов часто не позволяет выявить патогномоничные признаки болезни Крона, поэтому важное значение в диагностике принадлежит макроскопическим изменениям.

Рентгенологическое исследование тонкой кишки: наиболее информативным считают введение бариевой взвеси за дуодено-еюнальную складку. Выявляют стриктуры, псевдодивертикулы, свищи, дилатацию, деформацию купола слепой кишки, язвы различных размеров, между которыми выступают сохранившиеся участки слизистой оболочки (симптом "булыжной мостовой"), контуры поражённого сегмента кишки в виде щелевидных выступов (щелевидные изъязвления), сужение просвета кишки (симптом "шнура"), укорочение изменённых отрезков кишки и др.

Ирригоскопия не исключает рентгенологического исследования тонкой кишки, даже если при ней в результате заброса бариевой взвеси за баугиниеву заслонку удалось оценить терминальный отдел подвздошной кишки.

Другие инструментальные методы диагностики при болезни Крона применяют значительно реже.

УЗИ и КТ проводят преимущественно для выявления абсцессов и параректальных поражений.

Фистулография показана при наличии наружных свищей.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить язвенный колит, поражение ЖКТ туберкулёзной этиологии, ишемический колит, болезнь Уиппла, дивертикулёз кишечника, псевдомембранозный колит, актиномикоз, иерсиниоз, лимфогранулематоз, первичный амилоидоз, острый аппендицит, хронический энтерит.

Лечение

Лечебные мероприятия при болезни Крона включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию.

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений.

Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Поскольку хирургическое лечение не приводит к полному излечению пациентов с БК, даже при радикальном удалении всех пораженных сегментов кишечника необходимо проведение противорецидивной терапии, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства.

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

1. Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон) и топические (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6- меркаптопурин, метотрексат), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), а также антибиотики и салицилаты.

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и ведолизумаб) и 5-аминосалициловая кислота и ее

производные.

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

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

При проведении гормональной терапии постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены является строго обязательным. Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель. В период терапии ГКС показан сопутствующий прием препаратов кальция, витамина Д (профилактика остеопороза), ингибиторов протонной помпы, контроль уровня глюкозы крови.

При назначении иммуносупрессоров (АЗА, 6-МП, метотрексата) следует помнить, что их действие, обусловленное терапевтической концентрацией препарата в организме, развивается, в среднем, в течение 3 месяцев для тиопуринов и 1 месяца для метотрексата. В период терапии рекомендуется ежемесячный контроль уровня лейкоцитов и печёночных проб.

Перед проведением биологической терапии обязательной является консультация врача-фтизиатра и скрининг на туберкулез (квантифероновый тест, а при невозможности проведения – проба Манту, диаскин-тест). Строгое соблюдение доз и графика введения является обязательным. Нерегулярное введение биологических препаратов повышает риск аллергических реакций и неэффективности лечения.

Биологическую терапию (особенно при назначении инфликсимаба) для большей эффективности необходимо сочетать симмуносупрессивной (азатиоприн) терапией. Проведение хирургического вмешательства на фоне терапии иммуносупрессорами и

биологическими препаратами, как правило, не требует изменения противорецидивной терапии.

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО препаратов, схожие с оригинальными биологическими лекарственными средствами по эффективности и безопасности, однако их взаимозаменяемость с оригинальными препаратами в настоящее время не доказана. С учетом отсутствия клинических испытаний у пациентов с ВЗК, доказавших безопасность и эффективность чередования или полного переключения с оригинального препарата на биоаналоги и наоборот, подобный терапевтический подход не рекомендован.

Список литературы

1. Внутренние болезни : учебник : в 2 Т. / под редакцией Н . А . Мухина, В . С . Моисеева, А . И . Мартынова . - М.: ГЭОТАР -Медиа, 2012 .
2. Дополнительные методы обследования больного в терапевтической практике (в 2 - х частях) 6 учебное пособие для студентов/ Поликарпов Л . С.. Балашова Е . В . , Карпухина Е . О . и др . - Красноярск : тип . КрасГМУ, 2011
3. Внутренние болезни : учебник. Т. 2 ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. • Внутренние болезни : учебник. Т. 1 ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
5. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 1. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970425794.html> ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин М. : ГЭОТАРМедиа, 2013.
6. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник. Т. 2. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970425800.html> ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин М. : ГЭОТАРМедиа, 2013.
7. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. 2017г.

