

БОЛЕЗНЬ КРОНА: ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

¹Немцева Л.А., ²Никитина Н.Л., ²Мухамеджанов Д.Б., ¹Елькина А.Ю.

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: soul339@mail.ru;

²УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева, Саратов, e-mail: nadal3@mail.ru

Целью работы явилась демонстрация клинического случая болезни Крона, манифестировавшей с патологии мочевыделительной системы, приведшей к выполнению нефроретерэктомии, а в последующем – к правосторонней гемиколонэктомии. Авторами проведена курация пациента, наблюдавшегося в «Университетской клинической больнице № 1 имени С.Р. Миротворцева» города Саратова, и анализ имеющейся медицинской документации с 2009 по 2024 год. Результатом работы явилось описание истории развития заболевания, демонстрация важности проведения тщательного дифференциального диагноза. В статье подробно описывается динамика заболевания, начиная с момента появления первых неспецифических симптомов патологии. Разбираются обстоятельства, приведшие к выполнению нефроретерэктомии, с последующими релапаротомиями. Демонстрируются особенности послеоперационного периода, осложнившегося формированием абсцесса правой подвздошной области с вовлечением в процесс слепой кишки, приведшего к выполнению правосторонней гемиколонэктомии. В статье указываются некоторые сложности подбора базовой терапии, обосновывается необходимость лечения пациента с использованием генно-инженерных биологических препаратов. Оценивается эффект от проводимой терапии. В заключение подчеркивается сложность постановки диагноза болезни Крона при нетипичном начале заболевания, скудной «кишечной» симптоматике, сложность терапии данной патологии, акцентируется внимание на необходимости тщательного сбора анамнеза врачом любой специальности.

Ключевые слова: болезнь Крона, диагностика, клинический случай, осложнения.

CROHN'S DISEASE: THE DIFFICULT PATH TO DIAGNOSIS

¹Nemtseva L.A., ²Nikitina N.L., ²Mukhamedzhanov D.B., ¹Elkina A.Yu.

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia", Saratov, e-mail: soul339@mail.ru;

²University Clinical Hospital №1 named after S.R. Mirotvortsev, Saratov, e-mail: nadal3@mail.ru

The aim of the work was to demonstrate a clinical case of Crohn's disease manifested with pathology of the urinary system, which led to nephroureterectomy, and subsequently to right-sided hemicolectomy. The authors conducted supervision of the patient observed at the "University Clinical Hospital №1 named after S.R. Mirotvortsev" of the city of Saratov and analyzed the available medical documentation from 2009 to 2024. The result of the work was a description of the history of the disease, a demonstration of the importance of a thorough differential diagnosis. The article describes in detail the dynamics of the disease, starting from the moment the first nonspecific symptoms of the pathology appeared. The circumstances that led to nephroureterectomy with subsequent relaparotomies are analyzed. The features of the postoperative period complicated by the formation of an abscess of the right iliac region involving the cecum, which led to the performance of a right-sided hemicolectomy, are demonstrated. The article indicates some difficulties in selecting basic therapy, substantiates the need to treat the patient using genetically engineered biological drugs. The effect of the therapy is assessed. The conclusion emphasizes the difficulty of diagnosing Crohn's disease with an atypical onset of the disease, scanty "intestinal" symptoms, the complexity of therapy for this pathology, and focuses on the need for a thorough collection of anamnesis by a doctor of any specialty.

Keywords: Crohn's disease, diagnosis, clinical case, complications.

Введение. Многообразие клинических форм, неоднородность возрастных групп пациентов, обилие внекишечных проявлений, непредсказуемый характер течения – все это характеризует такое хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, как болезнь Крона (БК). БК - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным,

гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. В имеющейся литературе как отечественных, так и зарубежных авторов можно встретить достаточно большое количество работ, посвященных разбору клинических случаев нетипичной манифестации БК. Установлено, что нередко первые признаки заболевания появляются на стадии развития осложнений, требующих выполнения хирургического вмешательства [2-4]. Зачастую данный диагноз выставляется именно интраоперационно.

В последние десятилетия наблюдается бурный рост и распространение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во всем мире. По данным литературы, ежегодный прирост заболеваемости БК возрос в 6 раз за последние 40 лет и составляет 5-20 случаев на 100 тыс. населения. При этом частота встречаемости данной патологии приблизительно одинакова среди мужчин и женщин. Что касается возраста развития болезни, то отмечается 2 пика развития заболевания: между 20 и 30 годами жизни и в возрасте 60-70 лет [1; 5].

Данные о заболеваемости и распространенности БК в Российской Федерации ограничены. В настоящее время, по данным Государственного научного центра колопроктологии, заболеваемость болезнью Крона составляет 0,3 на 100 000 человек, а распространенность – 3,5 на 100 000 человек [2].

В последние годы значимый вклад в повышение заболеваемости БК привнесла пандемия COVID-19. Так, южнокорейские ученые во главе с Sung Ha Lim доказали, что заражение коронавирусом значительно повышает риск развития аутоиммунных заболеваний. В частности, перенесенная инфекция SARS-COV-2 повышает риск возникновения БК на 59%. При этом установлено, что чем тяжелее протекала инфекция, тем риск развития БК был выше. Исследователи объясняют данный факт высоким уровнем цитокинов, гиперактивацией Т-лимфоцитов [6].

Болезнь Крона является мультифакториальным заболеванием. В ее развитие вносят вклад: генетическая предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечная микрофлора и факторы окружающей среды. В настоящее время известно более 100 однонуклеотидных полиморфных вариантов (snp - Single nucleotide polymorphism), ассоциированных с БК. Данный генетический фон предрасполагает к изменениям врожденного иммунного ответа, аутофагии, нарушению механизмов распознавания микроорганизмов, функций эпителиального барьера и адаптивного иммунного ответа.

Ключевым моментом, способствующим развитию БК, является гиперактивация сигнальных провоспалительных путей, к которой приводит нарушенное распознавание бактериальных паттернов дендритными клетками. В последнее время все большее внимание уделяется роли микробиоты кишечника в развитии воспалительных заболеваний кишечника.

Было установлено, что при БК имеет место снижение уровня анаэробных бактерий, преимущественно Bacteroidetes и Firmicutes [1].

Пусковыми факторами развития могут являться курение, психоэмоциональное перенапряжение, дефицит витамина D, питание с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием животного белка, перенесенные кишечные инфекции [1].

Результатом вышеописанных иммунологических, генетических, микробиологических изменений является активация клеток Th1 и Th17, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов 12 и 23, молекул клеточной адгезии. Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению кишечной стенки с образованием характерных для БК саркоидных гранул [7; 8]. При БК могут поражаться любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел.

Клиническая картина БК вариабельна, а симптомы широко варьируют в зависимости от места и протяженности поражения, стадии заболевания, наличия или отсутствия осложнений.

На ранней стадии заболевания клиническая картина может быть стертой, что, безусловно, замедляет диагностику, повышает риск развития осложнений БК, таких как свищи, инфильтраты брюшной полости, межкишечные или интраабдоминальные абсцессы, стриктуры желудочно-кишечного тракта, анальные трещины, парапроктит, кишечное кровотечение [1].

При болезни Крона с поражением кишечника обычно присутствуют четыре основных синдрома: кишечный, синдром эндотоксемии, внекишечные проявления и синдром мальабсорбции. Кроме того, примерно у 25–40% пациентов с ВЗК наблюдаются внекишечные проявления [7; 8]. Нередко подобные варианты манифестации БК выступают на первый план и расцениваются как проявление патологии других органов и систем, приводя к несвоевременной постановке диагноза [9; 10]. В данном случае также возрастает частота диагностики заболевания на стадии осложнений, повышается вероятность плохого ответа на медикаментозную терапию, что повышает риск последующего хирургического лечения [11–13].

Цель исследования. На конкретном клиническом случае продемонстрировать сложности диагностики болезни Крона при скудной кишечной симптоматике.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента с болезнью Крона, наблюдавшегося и проходившего лечение в Университетской клинической больнице № 1 им. С.Р. Миротворцева города Саратова.

Результаты исследования и их обсуждение

Больной В.В.А., 35 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение Университетской клинической больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева города Саратова 05.09.2024 с жалобами на частый жидкий стул 4-5 раз в день, урчание, вздутие в животе, возникающее после приема пищи, боли в нижних отделах живота, усиливающиеся перед актом дефекации.

Из анамнеза заболевания известно, что первые признаки заболевания появились в июле 2009 года, когда вне связи с чем-либо пациент отметил повышение температуры до 38,7 °С, появление разлитой боли в правом боку, правой подвздошной области. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости патологии выявлено не было. При УЗИ почек выявлена гидронефронефротическая трансформация правой почки, в связи с чем пациент был направлен на госпитализацию в отделение урологии УКБ № 1 им. С.Р. Миротворцева. При антеградной пиелографии выявлена стриктура нижней трети правого мочеточника. Проводился дифференциальный диагноз между обструкцией правого мочеточника камнем, опухолевым и воспалительным сужением мочеточника. 03.09.2009 выполнена уретероскопия справа, при которой мочеточник был непроходим для уретероскопа, был установлен стент. 22.09.2009 пациенту была выполнена нефроуретерэктомия справа. В ходе операции в малом тазу был обнаружен плотный инфильтрат, захватывающий мочеточник, подвздошные сосуды, прилегающую мышцу и имеющий хрящевидную плотность. Была взята биопсия. При цитологическом исследовании выявлены атипичные клетки. В ходе оперативного вмешательства данные изменения были расценены как опухолевый процесс, вероятно, исходящий из мочеточника, в связи с чем было принято решение о проведении нефроуретерэктомии. При гистологическом исследовании интраоперационного материала выявлено: эрозия мочеточника в стадии эпителизации, выраженный склероз всех слоев стенки мочеточника с участками миксоматоза. В малом тазу – фиброзная ткань с участками гиалиноза, периваскулярным воспалительным инфильтратом, кровоизлияниями. Опухолевого роста выявлено не было. В послеоперационном периоде отмечалось длительное заживление послеоперационной раны. В последующем появилось гнойное отделяемое в месте наложения швов. В связи с этим в феврале 2010 года находился на обследовании в хирургическом отделении по поводу свища послеоперационной раны. Во время госпитализации выполнялась магнитно-резонансная томография органов малого таза, при которой был выявлен абсцесс правой подвздошной мышцы, воспалительная инфильтрация подвздошно-поясничной,

внутренней запирающей мышцей справа, жировой клетчатки малого таза, свищевой ход в области послеоперационного рубца справа без связи с мочевым пузырем. Пациенту была выполнена операция – лапаротомия, удаление культи правого мочеточника. Дренирование паравезикального пространства и брюшной полости. При гистологическом исследовании интраоперационного материала: просвет мочеточника резко сужен, стенка утолщена за счет диффузного склероза, слабые лимфоидные инфильтраты. Послеоперационный период осложнился формированием кишечного свища, который закрылся на фоне проводимой консервативной терапии.

В последующем у пациента вновь стал функционировать свищ в области послеоперационного рубца в правой подвздошной области. По этому поводу был госпитализирован в хирургическое отделение, где при проведении фистулографии через дренаж, заведенный через свищевой ход, наблюдалось контрастирование купола слепой кишки, восходящей ободочной и подвздошной кишок. В апреле 2010 года пациенту была выполнена лапаротомия, резекция илеоцекального угла, дренирование брюшной полости. При гистологическом исследовании интраоперационного материала получена картина, соответствующая болезни Крона, свищевой форме. С этого времени периодически принимал салазопрепараты, ферменты, симптоматическое лечение, на фоне чего самочувствие пациента стабилизировалось.

С 2015 года, по рекомендации гастроэнтеролога, начал прием азатиоприна в дозе 50 мг/сутки. Однако прием данного препарата не был возможен в связи с развитием фурункулеза кожи лица и шеи.

В сентябре 2017 года пациента вновь стали беспокоить приступообразная боль в правом подреберье, желудке, периодически принимающая опоясывающий характер, тошнота, горечь, сухость во рту, постоянное урчание, бурление в животе, разжиженный стул до 6-7 раз в сутки с неперевавшими частицами пищи, слизью, спастические боли в околопупочной, правой подвздошной области, похудание, общая слабость. В течение двух дней отмечал повышение температуры тела до 38 °С, рвоту с желчью, приносящую временное облегчение, которые в последующем купировались. Для обследования и лечения был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение, где при обзорной рентгенографии органов брюшной полости данных за кишечную непроходимость получено не было. При УЗИ органов брюшной полости выявлена аномалия формы желчного пузыря, при ФГДС выявлен поверхностный гастрит, дуоденит. При колоноскопии выявлен полип зоны анастомоза, острая эрозия анастомоза, стеноз анастомоза. При биопсии тонкой кишки - выраженная лимфоидная инфильтрация. На фоне спазмолитической, антибактериальной, ферментной терапии, салазопрепаратов состояние пациента стабилизировалось. После выписки регулярно

принимал месалазин 500 мг по 2 таблетки 4 раза в день, ферменты, на фоне чего постепенно набрал 12 кг, чувствовал себя хорошо, периодически беспокоила горечь во рту, изжога.

В 2020 году на фоне относительного благополучия появилась тошнота, многократная рвота, схваткообразные боли по всему животу, по поводу чего был госпитализирован в экстренное хирургическое отделение. При обзорной рентгеноскопии органов брюшной полости свободного газа не определяется, по всем отделам, больше слева выявлены множественные тонкокишечные уровни жидкости. При ирригоскопии - рентгенологические признаки стеноза зоны анастомоза, множественные стенозы тонкого кишечника. Пациенту выполнено оперативное лечение в объеме: лапаротомия, правосторонняя гемиколонэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза «конец в конец», дренирование брюшной полости. После проведенного лечения пациент отметил временное улучшение самочувствия.

В сентябре 2024 после перенесенной острой респираторно-вирусной инфекции отметил ухудшение состояния в виде появления жидкого стула до 4-5 раз в день, урчания, вздутия в животе, ноющие боли в нижних отделах живота, усиливающиеся перед актом дефекации. Для обследования и лечения госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение.

При объективном обследовании обращала на себя внимание бледность кожных покровов, наличие угревых высыпаний на лице, дефицит массы тела (индекс массы тела 19 кг/м^2). На передней брюшной стенке видны множественные послеоперационные рубцы. Живот при пальпации мягкий, отмечалась болезненность в эпигастрии, левой и правой подвздошных областях, а также в околопупочной области. По остальным органам и системам – без особенностей.

Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования. В общем и биохимическом анализах крови отклонений от нормальных значений выявлено не было. Общий анализ мочи – без патологических изменений. В копрограмме отмечалось наличие непереваренных мышечных волокон, перевариваемой клетчатки, нейтральных жиров в умеренном количестве, внутриклеточный крахмал в большом количестве, единичное число лейкоцитов.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости – аномалия формы желчного пузыря, добавочная доля с селезенки. При фиброгастродуоденоскопии – хронический поверхностный гастрит. При цитологическом исследовании – пласты цилиндрического эпителия с пролиферацией, слизь. *Helicobacter pylori* не обнаружена. При проведении колоноскопии выявлен язвенный анастомозит (болезнь Крона). Катаральный энтероколит. Рентгеноскопия желудка с пассажем контраста по кишечнику: признаки гастрита, энтерита. Состояние после правосторонней гемиколэктомии. Через 24 часа - по ходу кишечника следов контраста не определяется.

Пациент был обсужден на консилиуме. С учетом осложненного течения заболевания, сохранения высокой активности болезни, невозможности приема иммуносупрессоров, по жизненным показаниям было рекомендовано проведение индукции генно-инженерным препаратом устекинумаб (390 мг) внутривенно с последующим переходом на подкожное введение препарата по 90 мг каждые 8 недель. В ходе лечения была достигнута клиническая ремиссия.

Заключение. Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность диагностики болезни Крона при нетипичной манифестации заболевания, скудной «кишечной» симптоматике, а также скорость прогрессии заболевания с развитием осложнений. Кроме того, приведенный клинический пример иллюстрирует сложности терапии данного воспалительного заболевания кишечника, подчеркивает необходимость своевременной диагностики и лечения данной патологии.

Список литературы

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А., Варданын А.В., Нанаева Б.А., Адамян Л.В., Драпкина О.М., Намазова-Баранова Л.С., Разумовский А.Ю., Ревитшвили А.Ш., Хатьков И.Е., Шабунин А.В., Ливзан М.А., Сажин А.В., Тимербулатов В.М., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Александров Т.Л., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Аносов И.С., Бакулин И.Г., Барышева О.Ю., Болихов К.В., Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Долгушина А.И., Жигалова Т.Н., Каграманова А.В., Кашников В.Н., Князев О.В., Костенко Н.В., Ликутков А.А., Ломакина Е.Ю., Лоранская И.Д., Макаrchук П.А., Мингазов А.Ф., Москалев А.И., Назаров И.В., Никитина Н.В., Одинцова А.Х., Омеляновский В.В., Осипенко М.Ф., Ощепков А.В., Ситкин С.И., Скалинская М.И., Сурков А.Н., Сушков О.И., Тарасова Л.В., Успенская Ю.Б., Фролов С.А., Чашкова Е.Ю., Шифрин О.С., Щербак О.В., Щукина О.Б., Шкурко Т.В., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Родоман Г.В., Сегаль А.М. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые // Колопроктология. 2023. № 3. С.10-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов В.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. 2020. № 2. С.66-73.
3. Chandan J.S., Thomas T., Nirantharakumar K. The Risk of Later Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Patients With Dermatological Disorders Associated With Inflammatory Bowel Disease // Inflammatory Bowel Disease. 2021. № 11. P. 1731-1739. DOI: 10.1093/ibd/izaa344.

4. Zhang D., Yang L., Liu G. Surgical strategies for intestinal Crohn's disease // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2022. Vol. 47. № 7. P. 902-909. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.220113.
5. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P. A comprehensive review and update on Crohn's disease // Disease-a-month. 2018. Vol. 64. №2. P. 20-57. DOI: 10.1016/j.disamonth. 2017.07.001.
6. Lim S.H., Ju H.J., Han J.H. Autoimmune and Autoinflammatory Connective Tissue Disorders Following COVID-19 // JAMA Network Open. 2023. Vol. 6. № 10. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.36120.
7. Койнова И.А., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Черногорюк Г.Э. Ассоциации полиморфного варианта гена TNF-А (G-308А) с тяжестью клинического течения воспалительных заболеваний кишечника в томской области // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 5. С. 121–125. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-121-125.
8. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (Проект) // Колопроктология. 2020. № 2. С.8-38. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38.
9. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В. Системные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Терапевтический архив. 2020. № 2. С.4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000535.
10. Малков И.С., Коробков В.Н., Филиппов В.А. Особенности диагностики и хирургического лечения болезни крона // Поволжский онкологический вестник. 2024. URL: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2023-god/tom-14-nomer-3-2023-g/osobennosti-diagnostiki-i-hirurgicheskogo-lecheniya-bolezni-krona/>(дата обращения 03.10.2024).
11. Cross E., Saunders B., Farmer A.D. Diagnostic delay in adult inflammatory bowel disease: A systematic review // Indian Journal of Gastroenterology. 2023. Vol. 42. № 1. P. 40-52. DOI: 10.1007/s12664-022-01303-x.
12. Cushing K., Higgins P.D.R. Management of Crohn's disease: a review // JAMA. 2021. Vol. 325. № 1. P. 69-80. DOI: 10.100/jama.2020.MSc.
13. Roda G., Chien Ng. S., Kotze P.G. Crohn's disease // Nature Reviews Disease Primers. 2020. Vol. 6. № 1. P.1-19. DOI: 10.1038/s41572-020-0156-2.