

Crohn`s Disease today



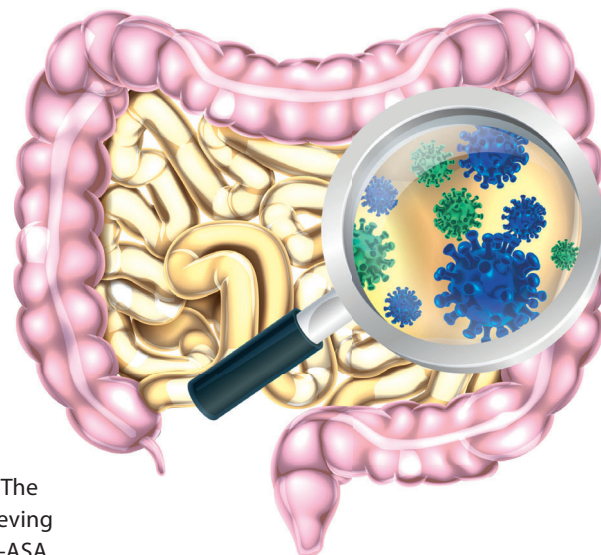
Prof. Iskren Kotzev

University Hospital
"St. Marina", Varna,
Bulgaria

Crohn's disease is of unknown etiology, without a gold standard for diagnosis and treatment, without causal therapy, and is also a proof that modern medicine needs well-trained and knowledgeable physicians, without whose experience the diagnosis of Crohn's disease is stretched in time to 2 years and more. All modern statements related to the etiology, pathogenesis, diagnosis, classification, evaluation and therapeutic approach in patients with Crohn's disease are considered. The place and importance of the different drug groups in achieving and maintaining remission – corticosteroids, antibiotics, 5-ASA, immunosuppressants, anticytokines (anti-TNF- α , anti-integrins, anti-interleukins) are discussed.

keywords:

therapy of Crohn's disease, anticytokines, fistulas, surgery for Crohn's disease



БОЛЕСТ НА CROHN – 2020



**проф. д-р
Искрен Коцев**

Университетска
болница „Св. Марина“,
гр. Варна

Болезтта на Crohn е с неизвестна етиология, без златен стандарт за диагностика и лечение, без каузална терапия и е доказателство, че съвременната медицина се нуждае от добре обучени и ерудирани лекари, без чийто опит, диагнозата се разтяга във времето до две и повече години. Разгледани са всички съвременни постановки, свързани с етиологията, патогенезата, диагностиката, класификацията, оценката и терапевтичния подход при пациентите с болест на Crohn. Обсъжда се мястото и значението на отделните лекарствени групи при постигането и поддържането на ремисия – кортикостероиди, антибиотици, 5-ASA, имуносупресори, антицитокини (анти-TNF- α , антиинтегрини, анти-интерлевкини).

Болезтта на Crohn е хронично доживотно идиопатично грануломатозно сегментно възпаление на червата, обхващащо трансмурално чревната стена и прилежащия мезентериум, което може да засегне всяка част от гастроинтестиналния тракт, с интермитентен ход и със склонност към ерозии, язвци, фистули и абсцеси. Обикновено

има ремитиращ ход от редуващи се обостряния и ремисии. Смята се, че се появява в резултат на нарушено равновесие между проинфламаторните и антиинфламаторните медиатори при подходящо генетично предразположение, променен микробиом и при участието на тригери от околната среда. Най-често е засегнато тънкото черво (илеит) и дебело-

то черво (Crohn-колит). Болезтта на Crohn е с неизвестна етиология, без златен стандарт за диагностика и лечение и без каузална терапия. Тази нозологична единица е и доказателство, че съвременната медицина се нуждае от добре обучени и ерудирани лекари, без чийто опит диагнозата на болестта на Crohn се разтяга във времето до две и повече години.

ключови думи:

лечение при болест на Crohn, антицитокини, фистули, хирургия при болест на Crohn

Болестта на Crohn е мултифакторно заболяване и в етиологично отношение са обсъждани генетични, микробиологични, диетични, съдови и психологични фактори, агенти от околната среда, както и мютационно-ушенето, орални контрацептиви и НСПВС. Пациентите с болест на Crohn вероятно са с предразположение за абнормен имунологичен отговор към някои от горните провокиращи фактори. За да се развие болестта, е необходимо да има съчетание от генетично предразположение, фактори от страна на пациента, фактори от околната среда и пускови или провокиращи фактори. Болестта на Crohn се приема от някои автори като хетерогенно заболяване с единна патогенеза.

Патогенеза

Антигени от етиологичните фактори попадат в чревния лумен и предизвикват у генетично предразположени индивиди неадекватно силен отговор на Th1 хелперните лимфоцити. Гастроинтестиналният тракт е изложен ежедневно на въздействието на различни фактори от околната среда (храна, антигени, бактерии). При повишената пропускливост на чревния епител антигените преминават през епитела в чревната стена, където се натрупват макрофаги. Под въздействие на отделяните от тях възпалителни фактори промените в пермеабилитета се засилват. Активират се лизозомните ензими и Т-лимфоцитите, които са цитотоксични за таргетните клетки и в резултат се образуват грануломи. Th1-клетките доминират при болестта на Crohn в следствие на дефектна имунна регулация с нарушен имунен толеранс и водят до

повишена продукция на IL-12 и TNF- α , които стимулират мощен възпалителен отговор във вид на хронична грануломатозна инфилтрация.

Патоанатомия

Началните промени са сегментен оток и хиперемия на чревната лигавица, което се последва от ерозии и язви. Лимфоидните инфилтративни агрегати създават условия за поява на лигавични надигания и хлътвания, които оформят характерния вид на лигавицата като калдъръм (паваж). Възпалителните промени са трансмурални и водят до задебелена стена и силно стеснен лумен, последвано от обструкция. Разязвяванията пенетрират към серозата и водят до фистулизация, микроперфорация, абсцеси, сраствания и малабсорбция.

Хистологично се откриват възпалителни инфилтрати, неравномерност в хроничното лимфоцитно и плазмоцитно възпаление, язви, грануломи в чревната стена, мезентериума и лимфните възли, неравности на вилозния слой (илеум), огнищна деформация на криптите. Неутрофилната инфилтрация в криптите може да доведе до крипт-абсцеси. Възможно е язвите да са разположени сред непроменена лигавица. Липсата на грануломи не изключва наличието на болест на Crohn, но наличието им е патогномоничен белег.

Епидемиология

По екстраполирани данни в България има около 10 000 болни с IBD и по 250 новодиагностицирани случаи годишно с болест на Crohn. Теоретичната заболеваемост (нови случаи годишно) от болест на Crohn в България

е 4/100 000, докато в САЩ е 8/100 000. По-често се среща в градовете и сред по-горните социално-икономически слоеве на населението. Средната честота на болестта на Crohn в Европа е 5.6/100 000 (7.0/100 000 на север срещу 3.9 на юг). В Европа е налице засилващ се градиент от юг към север и по-слабо изразен от изток към запад. Заболеваемостта от болест на Crohn за Европа възлиза на 320/100 000. Всички епидемиологични проучвания сочат значително повишение на честотата на болестта на Crohn.

Клинична изява

Най-честите оплаквания са коремна болка, диария, повишена температура, умора и загуба на тегло. Болестта на Крон обикновено започва бавно и постепенно с умора, болки в дясна долна половина на корема, куркане на червата, диария без кръв. При Crohn-колит може да има хематохезия, нощна и императивна диария. Илеитът може да се представи и с малабсорбция и анорексия. Гастроуоденалната локализация се проявява с анорексия, гадене и повръщане. При перианална болест са налице болка в областта и изтичане на секрети от фистулата. Нарастващото стеснение на тънкочревния лумен при илеит може да се изяви с интермитентни постпрандиални коликообразни болки (в долния десен квадрант на корема), усилена перисталтика, подуване на корема и субилеус. При поява на фиброзна стриктура може да се развие и констипация. При ентеровезикална фистула може да се наблюдава труднолечима пикочна инфекция и пневматоурия, при ентеровагинални фистули – фекално вагинално те-

чение, при ентерокутани фистули – фекулентно изтичане върху кожата на корема. Развитието на интраабдоминални фистули към мезентериума и перитонеалната кухина водят до абсцидиране.

В началото болката е непостоянна, търпима и независеща от дефекацията. С напредване на болестта става постоянна поради инфилтрация на нервните окончания във висцералния и париеталния перитонеум. Може да напобори атака от остър апендицит или чревна перфорация, поради което нерядко (до 20% от болните) се подлагат на операция, ако не бъдат детайлно клинично прегледани и уточнени с ехография, СТ и лабораторни изследвания.

Обективно при пациентите с болест на Crohn може да се установят повишена температура, анемия, дехидратация, тахикардия. При палпация на корема често се установява болезненост, а в някои случаи и опипваща се коремна формация – в долния десен квадрант на корема, свързана с болестно променения терминален илеум. Перианалното изследване може да установи фистули, язви, абсцеси и цикатрикси, а ректалното туширане – евентуално хематохезия.

Екстраинтестиналните изяви могат да засегнат стави, кожа, уста, очи, черен дроб и жлъчни пътища, отделителна система, кръвосъсирване. Колоректалният рак е възможно усложнение на болестта на Crohn по линия на хроничния възпалителен процес, но и от спорадични малигнизирани аденоми. Метаанализ показва 3% риск след 10 години и 8% риск при 30-годишна давност. Съществува и метаанализ, който отрича повишения риск. Някои други рисков фактори могат да модифицират риска за развитие на колоректален рак (мю-

тнопопушене, диетата, наследственост). Обикновено се препоръчва ендоскопски контрол през 2-3 години.

Диагноза

Липсва златен стандарт. Диагноза се поставя въз основа на оплакванията на болния от коремна болка, диария, загуба на тегло, повишена температура, понякога субилеус, бързо насищане, гадене и повръщане, опипваща се коремна формация и се потвърждава от лабораторните изследвания, образните методи, ендоскопията и хистологията. Диагностичните критерии, използвайки горните методи включват:

- Сегментни лезии с (хиперемизирана) лигавица, подобна на паваж с афтозни ерозии и язви.
- Редуване на относително запазени участъци с променени.
- Трансмурално възпаление.
- Неказеозни грануломи.
- Фисури и фистули.
- Перианална болест.
- Стеснен лумен (със стриктури).
- Екстраинтестинални прояви.

Диагнозата се потвърждава въз основа на комбинацията от клинични, лабораторни, образни, ехографски, ендоскопски и хистологични данни. Лабораторните изследвания включват хематология (левкоцитоза, тромбоцитоза), биохимия (електролити, албумин, желязо, вит. В12, билирубин, трансаминизи, ГГТ, АФ, калций, магнезий) и възпалителни маркери (СУЕ, СРР), които обаче не винаги корелират с активността. Фекалните изследвания заемат важно място – фекален калпротектин, копрокултура, токсини на *Clostridium difficile*.

Терапевтичен подход

Съобразяваме се с локализацията, клиничната изява, активността и тежестта. Целите са: овладяване и контрол на възпалителния тласък, постигане и задържане на ремисия, при минимални странични явления на приложените лекарства, минимизиране на нуждата от хирургично лечение, подобряване на качеството на живот и ресоциализация. След въвеждането на биологичните средства, разполагаме с богат медикаментозен асортимент за индукция, за постигане и поддържане на ремисия – кортикостероиди, антибиотици, имunosупресори, антицитокини, 5-ASA, стъволови клетки при фистули. Лечението и резултатите от него значително се подобриха след навлизане на анти-TNF-а (infliximab, adalimumab), антиинтегрините (Vedolizumab), анти-интерлевкините (Ustekinumab – анти-p40 субединицата на IL-12 и 23). Тези средства се използват както за постигане на ремисия, така и за нейното задържане.

При леките форми предпочитаме възходящо лечение, което започва с антибиотици, 5-ASA и при нужда КС (или Budesonide) до постигане на ремисия, след което се излиза от КС лечение и се продължава поддържащо ремисията лечение (същото + имunosупресори и/или биологично при лоши прогностични критерии). При средно тежки и тежки случаи се прилага низходящо лечение, което започва с биологични средства + антибиотици + 5-ASA + КС до постигане на ремисия, а след това поддържащото лечение включва биологични средства ± имunosупресори и излизане от КС.

Ако е налице диария, свързана с бо-

лестта, тя се повлиява от основното лечение. Диарията обаче може да се дължи на други причини – *C. difficile*, чревна инфекция, тънкочревен бактериален свръхрастеж, лактазен дефицит, синдром на късото тънко черво, съпътстваща глутенова ентеропатия, диария от повишено количество жлъчни киселини поради лоша илеална резорбция (активен илеит или илеална резекция). Лечението става съобразно причината. Като антидиарийни средства се използват Loperamide, *Saccharomyces boulardii*, опиати, М-холинолитици, спазмолитици, а при жлъчно-солева диария – билиарните абсорбенти (cholestyramine или colestipol). Спазмолитичната терапия се употребява внимателно при активен Crohn-колит поради риск от развитие на токсичен мегаколон и не се употребява при обструкция. При хранителни дефицити и синдром на малабсорбция към терапията се включват и панкреасни ензими. Активната болест обикновено води до повишена съсирваемост и тромбозитоза, поради което е необходимо профилактично лечение с нискомолекулен хепарин.

Антибиотиците се използват за намаляване на антигенния натиск и за лечение на фистулите. Най-често се използват: Metronidazole, Ciprofloxacin, Metronidazole и Ciprofloxacin, Rifaximin, Rifamycin, Clarithromycin, Amoxicillin, Minocycline, Tetracycline, Ceftriaxon. Антибиотиците и антибактериалните средства намират широко приложение при болестта на Crohn. Те потискат бактериалния свръхрастеж, унищожават патогенната флора и намаляват бактериалния антигенен натиск върху чревната лигавица. Прилагана е и продължителна анти-ТБК терапия срещу *Mycobacterium avium*

subspecies *paratuberculosis* (MAP) с комбинацията от Clarithromycin, Rifabutin и Clofazimine с презумпцията за етиологичната роля на MAP при част от случаите с болестта на Crohn.

Използваните кортикостероиди (КС) са венозни, системни и топични (Budesonide). Използват се за постигане на ремисия. Като рефрактерни към КС се оценяват болните с активна болест след 4-седмично лечение с Prednisolone в доза поне 1 mg/kg/ден. Стероид-зависими пък са тези с невъзможна лечебна редукция под Prednisolone 10 mg/дневно (или budesonide под 3 mg/дневно) в рамките на 3 месеца или релапс в следващите 3 месеца след спирането на КС.

Курсове с кортикостероиди се прилагат при пациенти с изразена активност и системна симптоматика (температура, загене, загуба на тегло) и при неотговорилите на лечението с 5-ASA и антибиотици ± топичен КС (Budesonide 9 mg – 6 mg – 3 mg). Прилагат се обикновено перорално (Prednisolon 30-40 mg/дневно), а при най-тежките случаи се прилагат системни кортикостероиди интравенозно (Methylprednisolon 60-100 mg/дн. в намаляващи дози с преминаване към перорално приложение и постепенно изключване). Преди започване на лечението е необходимо да се изключи насложена инфекция или абсцес. Обикновено кортикостероидите се прилагат съвместно с антибиотици при дозирана или установена инфекция (ciprofloxacin и metronidazole). Кортикостероидите помагат за по-бързо постигане на ремисия, но не се използват за поддържане на постигнатата ремисия поради множеството си странични ефекти при продължителна употреба – хипер-

тония, затлъстяване, катаракта, захарен диабет, остеопороза и др. След постигане на ремисия следва постепенно намаляване на дозата на кортикостероидите до тяхното спиране (ако е възможно). Поддържането на постигнатата ремисия се осъществява с имunosупресорите. Според препоръките на ECCO системните кортикостероиди трябва да се използват за индукция на клиничен отговор и ремисия при пациенти с активна умерено тежка и тежка форми на болест на Crohn. Приложението им се съпътства от комедикация с инхибитори на протонната помпа с оглед минимизиране на риска от пептични лезии.

С по-малко системни ефекти са топичните кортикостероиди (Budesonide), които освобождават медикамента в илеума и колона, имат висок метаболизъм с първото хепатално преминаване (над 90%), с минимална системна абсорбция и ефект. Budesonide се използва за индукция на ремисия на активни леки и умерено тежки случаи с болест на Crohn. Той се използва рядко за поддържане на ремисия и не предпазва от релапс. ECCO препоръчва Budesonide да се използва за индукция на клинична ремисия при пациенти с лека и умерено тежка форма на болестта, когато обхваща илеума и/или възходящото дебело черво.

5-ASA (mesalazine, mesalamine) 3-4 g/дневно, се използват също, предимно при Crohn-колит. Sulfasalazine (2-4 g/дневно) е полезен главно при дебелочревна болест – активната съставка 5-ASA се освобождава в дебелото черво от бактериалната деградация и оказва противовъзпалителен ефект. Продължителното поддържащо лечение с mesalamine може да забави релапса при тън-

кочревна болест. ECCO е против употребата на 5-ASA за индукционно лечение с цел постигане на ремисия. 5-ASA осигурява умерена полза при превенцията на релапс след хирургическо лечение. Прилага се и при леки случаи с болест на Crohn и невъзможност за употреба на имunosупресори.

Използваните имunosупресори са Azathioprine – 1.5-2.5 mg/kg, 6-Mercaptopurin – 1-1.5 mg/kg, Methotrexate – 25 mg/седмично, калциевриновият инхибитор Tасrolimus и Мусорphenolate – 2 пъти по 500 mg.

При постигане на ремисия при кортикозависими пациенти, при трудни и по-тежки случаи към терапията се включват и имunosупресори – azathioprine или неговият активен метаболит 6-MP. Не се препоръчва неговото самостоятелно приложение за индукция на ремисия при по-тежки случаи. Необходимо е наблюдение поради миелосупресивния им ефект. Преди включването на azathioprine е желателно да се изследва активността на ензима тиопурин метилтрансфераза, за да се установят рисковите пациенти за ранна левкопения. При постигната продължителна ремисия с тиопурини, се предлага поддържащата терапия да остане същата, тъй като рискът от релапс е по-голям, ако се предприеме спиране на тиопурините.

Methotrexate също се използва за индукция и поддържане на ремисия с еднократен седмичен прием. Значително по-рядко при непоносимост към горните имunosупресори и при трудни случаи, могат да се приложат калциевриновият инхибитор Tасrolimus или Мусорphenolate.

Преди 22 години в клиничната практика навлязоха биологичните

средства. Множество изследвания потвърдиха ефикасността на биологичните средства в сравнение с плацебо при лечение на болестта Crohn. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) е най-важният проинфламаторен цитокин и медиатор на чревното възпаление. При пациенти с умерени и тежки форми на болестта, които са с изразена активност и не отговарят на конвенционална терапия или са кортикозависими, е желателно провеждане на биологично лечение с TNF-инхибитори – infliximab, adalimumab и certolizumab pegol с оглед индукция на ремисия. Ако въпреки провежданото максимално конвенционално лечение, не се постигне ремисия в рамките на 1 месец, наложително е включване на биологично лечение. Преди започване на биологично лечение, трябва да се направи скрининг за чревна инфекция, за латентна или изявена туберкулоза и за хепатит В и С. По време на биологично лечение пациентите трябва да се проследяват във връзка с повишения риск за развитие на инфекция с Legionella, Listeria и Mycobacterium tuberculosis.

Комбинираната терапия с тиопурини и infliximab за индукция на ремисия при пациенти с неадекватен отговор на конвенционална терапия е препоръчителна. Но комбинирана терапия на adalimumab и тиопурини за постигане на ремисия не дава по-добри резултати, отколкото самостоятелното им приложение и затова не е препоръчителна. Редкият хепатоспленичен Т-клетъчен лимфом се свързва с комбинирана терапия с azathioprine/6-MP с TNF- α инхибитор. При пациенти, постигнали дълготрайна ремисия с комбинирана терапия от infliximab и имunosупресор, като поддържаща терапия се предпочитат монотера-

пия с infliximab. Подобна е и препоръката за пациенти, постигнали дълготрайна ремисия с комбинация от adalimumab и имunosупресор – предпочитаното поддържащо средство е монотерапия с adalimumab.

Ако пациентите получат ремисия с анти-TNF агенти, то поддържащото лечение е най-добре да продължи със същата терапия. Няма достатъчно данни за препоръка както за продължаване, така и за спиране на анти-TNF след постигане на продължителна ремисия. Решението в тези случаи трябва да се индивидуализира и заедно с пациента да се обсъдят всички плюсове и минуси.

При умерени и тежки форми, с неадекватен отговор към конвенционална терапия и/или анти-TNF-терапия, може да се използват и антиинтегрини – vedolizumab за постигане на отговор и ремисия. При пациенти с умерена и тежка форма на болестта и липса на адекватен отговор на конвенционална терапия и/или анти-TNF, може да се приложи друг клас биологична терапия (анти-интерлевкени) – ustekinumab за индукция на ремисия.

Всъщност и двата препарата (vedolizumab или ustekinumab) са препоръчителни с еднаква сила за лечение на умерено до тежки форми на активна болест на Crohn при пациенти, които са загубили отговора си към анти-TNF терапия. При пациенти с умерена до тежка форма, постигнали ремисия с vedolizumab или с ustekinumab, препоръчително е да се продължи поддържането на ремисия със същия агент.

За пациентите, постигнали клинична ремисия или загубили отговор, липсват категорични данни за необходимостта от лекарствен мони-

торинг на биологичното средство с цел подобряване на клиничния резултат. В клиничната практика се изследва серумът на пациента за концентрацията на медикамента и за наличие на антитела срещу използвания агент, които дават допълнителна информация.

Infliximab е химерно мише хуманизирано моноклонално антитяло срещу TNF- α , което свързва и блокира свободния TNF- α в серума и по клетъчната повърхност на продуциращите го макрофаги и Т-клетки, като това води до техния лизис, понижавайки равнището на главния проинфламаторен цитокин – TNF- α . Дозирането е i.v. по 5 mg/kg на 0, 2^{ра} и 6^а седмица, а след това през 8 седмици.

Adalimumab е 100% човешки рекомбинантен имуноглобулин (IgG), анти-TNF- α , с полуживот от 12 до 14 дни, приложим s.c. през 2 седмици, в начална доза 80 mg или 160 mg, с последващо намаляване до 80 и 40 mg през 2 седмици.

Vedolizumab е анти-интегринов агент – хуманизирано моноклонално антитяло, инхибиращо адхезията и миграцията на левкоцитите в гастроинтестиналния тракт чрез възпрепятстване на свързването на $\alpha 4\beta 7$ интегрин субединицата на левкоцитите с MAdCAM-1 молекулата на чревната лигавица (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Този агент действа селективно в гастроинтестиналния тракт и е алтернатива на анти-TNF- α препаратите. Прилага се по 300 mg, i.v. по схемата 0, 2^{ра}, 6^а седмица и след това през 8 седмици.

Ustekinumab е антиинтерлевкинов агент – моноклонално антитяло, насочено срещу p40 субединицата на IL-12 и IL-23, които са ключови цито-

кини във възпалителния и имунен отговор. Приложението на *ustekinumab* е подкожно 90 mg по схемата 0 и 4^{ма} седмица и след това през 8 седмици.

Болните трябва да се откажат от тютюнопушенето, ако са пушачи.

Заместват се и налични дефицити – с диета и по парентерален път – фолиева киселина, витамин B12, калций, желязо, цинк, водно- и най-вече мастноразтворими витамини, евентуално бифосфонати. Прави се мултивитаминна суплементация. Специално място заема витамин D. Ниското равнище на витамин D повишава риска от хирургия и хоспитализация. При желязодефицитна анемия се прилага интравенозно желязо. Пациентите с кортикостероидно лечение трябва да приемат калций и витамин D.

Известно е, че интерферон гама участва в инфламаторната каскада при болест на Crohn. Ние изследвахме хуманизираното анти-IFN- γ антитяло *Fontolizumab* (HuZAF™) при пациенти с умерена към тежка форма на болестта на Crohn с обещаващи резултати. При неуспех на фармакотерапията се опитва и цитафереза – гранулоцитомоноцитна афереза при КС-рефрактерни и КС-резистентни, но няма доказателства в двойно-сляп опит. При ултрарефрактерни случаи са правени опити с автоложна стволово-клетъчна трансплантация. Докладвани са единични случаи затова са необходими повече проучвания. *Darvadstrocel* представлява мултиплицирани (експандирани) човешки алогенни мезенхимни възрастни стволови клетки, изолирани от мастна тъкан (expanded adipose stem cells, eASC) и се използва от скоро в лечението на фистулите при болестта на Crohn.

Болните с обостряне могат да се лекуват и амбулаторно, но при данни за усложнения (обструкция, фистула, перфорация, абсцес) трябва да се хоспитализират. При болнични условия пациентите могат да се поставят на тотално парентерално хранене, да се аплицират инжекционно антибиотици, КС, да се направи евакуация на абсцесна кухина, ендоскопска пневмодилатация при стриктура и др.

Опитват се и други експериментални методи на лечение. Смята се, че яйцата на хелминта *Trichiuris suis* ще понижи възпалителния процес в дебелото черво чрез нормализиране на имунния отговор. Налице е и малък опит с *naltrexone*, но още не е ясна ползата от него. Използва се смес от белтъци, екстрахиран от собствен колон, автоложна stem cell трансплантация, фекална микробиотична трансплантация, левкоцитна афереза, нано-частици, но всичките все още с неустановени ползи.

Лечение на фистули при болест на Crohn

Съществуват доказателства за ползата от приложение на *infliximab* и *adalimumab* при комплексното лечение на перианални фистули с оглед индукционна и поддържаща терапия. ЕССО дава предпочитание на *infliximab*. Няма достатъчно доказателства за приложение на имуносупресори, *ustekinumab*, *vedolizumab* при лечение на перианални фистули. Самостоятелното лечение с имуносупресори се отхвърля при подхода с пациентите с перианални фистули. Самостоятелното приложение на антибиотици не е достатъчно.

Препоръчителното лечение на първи избор е комбинация от infliximab и антибиотици. При рефрактерни или непоносящи infliximab пациенти, може да се приложи алтернативният adalimumab. Въпреки че няма достатъчно доказателства, ustekinumab или vedolizumab могат да се прилагат, когато анти-TNF са неефективни или противопоказани и няма други възможности за лечение, особено при изразена лигавична активност на болестта.

Независимо от липсата на рандомизирани проучвания, комбинирането на хирургическо лечение с антибиотици и анти-TNF и по-специално с infliximab, е обичайното стандартно лечение при периаанална болест. По този начин се осигурява контрол над септичните усложнения. Имуносупресивната терапия се спира при риск или начало на септично усложнение.

Междучревните фистули изискват обикновено комбинирано лечение с антибиотици, анти-TNF и хирургическа намеса.

Обещаващи резултати са постигнати с Darvadstrocel (алогенни мезенхимни стволови клетки от мастна тъкан) при лечение на периааналните фистули.

Хирургично лечение

Хирургическата резекция на засегнатия сегмент не лекува и рискът за последващ рецидив е правило. Решението за хирургическа интервенция се взема, ако съществува пълен консенсус между членовете на лекуващия екип и пациента. Общо взето, индикациите са редуцирани до следните: фиброзни стриктури, медикаментозно резистентни фистули, интраабдоминални абсцеси, токсичен

мегаколон, перфорация, перитонит, неовладяем кръвоизлив, неповлияване от максимално приложено медикаментозно съвременно лечение, малигнизация. Стремежът е да се направи консервативна или щадяща резекция на засегнатия участък. Използват се също стриктуропластика (разрез по дължина и шев по ширина), дренажаща илеостома или колостома (при трудно лечими перианални фистули), икономична резекция при ентеро-ентерални фистули. Днес, предпочитаният начин за евакуация на интраабдоминални абсцеси е перкутанен дренаж под ултразвуков или СТ контрол. При къса стриктура (<5 cm) на терминалния илеум може да се опита трансенгоскопска балонна дилатация и едва при неуспех – хирургическа стриктуропластика или икономична резекция. Преперативната употреба на кортикостероиди е нежелателна поради риск от постоперативни усложнения. Преперативната терапия с анти-TNF, vedolizumab и ustekinumab не повишава риска от постоперативни усложнения. Преперативната медикация след операция е с биологично лечение. Необходимо е преди операция да се спре кортикостероидното лечение, но това не важи за биологичното лечение.

Профилактични мерки

Пациентите с болест на Crohn трябва да се подлагат ежегодно на скрининг за меланом, кожен карцином, остеопороза и карцином на шийката на матката (за жени), а през 2-3 години и за колоректален рак. Същите трябва да се ваксинират профилактично срещу варицела/херпес зостер, грип (нежива вак-

цина), дифтерия, хепатит А и В и срещу човешки папиломавирус (HPV).

Болестта на Crohn днес е овладяема и при правилните действия на мултидисциплинарния екип и добро взаимодействие с пациента позволява на засегнатите пълноценен активен живот без инвалидизация. ■

Книгопис:

1. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Joana Torres et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020. 4-22. doi:10.1093/ecco-icc/ijz180 Advance Access publication November 11, 2019 ECCO Guidelines/Consensus Paper.
2. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes, Laurent Beaugerie, John Karagiannis, Mathieu Allez, Thomas Ochsenkühn, Tim Orchard, Gerhard Rogler, Edouard Louis, Lina Kupcinskas, Gerassimos Mantzaris, Simon Travis, Eduard Stange for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) *Journal of Crohn's and Colitis* (2010).
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löberg R, Modigliani R, et al. A review of clinical indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.
4. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018 Mar. 53 (3):305-53.
5. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am*. 2007 Jun. 87(3):575-85. [Medline].
6. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. Sep 2007. 56(9):1232-9.
7. Lindberg E, Jamerot G, Hultfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*. 1992 Jun. 33(6):779-82.
8. Reil S, Lavy A, Ketter D, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar. 96(3):829-32.
9. D'Souza S, Levy E, Mack D, et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Mar. 14(3):367-73.
10. Davis RL, Kramarz P, Bohike K, et al. for the Vaccine Safety Datalink Team. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Mar. 155(3):354-9.
11. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 14. 18(2):105-18.
12. Michel Adamina et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 14, Issue 2, February 2020, Pages 155-168.
13. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *Surg Clin North Am*. 2007 Jun. 87(3):575-85.
14. Kornbluth A, Sachar DB, Salomon P. Crohn's disease. Feldman M, Scharnschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998. Vol 2: 1708-34.
15. Panes J, Gamblin F, Taxena C, et al. Crohn's disease: a review of current treatment with a focus on biologics. *Drugs*. 2007; 67(17):2511-37.
16. Tierney LM. Crohn's disease. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 40th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional Publishing; 2001. 638-42.
17. Mackner LM, Bickmeier RM, Crandall WV. Academic achievement, attendance, and school-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2012 Feb. 33(2):106-11.
18. Bursch J et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort // *Gut*. 2014 Apr;63(4):588-97.
19. Renz F et al. Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe // *World J Gastroenterol* 2015 February 14; 21(6): 1728-1737.
20. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May. 126(6):1504-17.
21. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan. 142(1):46-54.
22. Focchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998 Jul. 115(1):182-205.
23. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DS, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill Professional Publishing; 2001. Vol 2: 1679-91.
24. Freeman HJ. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):31-36.
25. Buchanan J et al. *J Crohn's Colitis* 2011;5:301-316.
26. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011 Dec 15. 84(12):1365-75.
27. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen MM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012 Aug. 143(2):375-81.
28. Iskren Kotsev, Willem J.S. de Villiers, Seymour Katz, Bruce Saltzberg, Nadejda Kostova, Tillman Pearce. Chronic Dosing of Fozilzumab (Hu2AF™), a Humanized anti-IFN-Gamma Antibody, in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. Copenhagen, UGEW, 2006.
29. Leyla J Ghazi, MD. *Meetscape Chief Editor: Praveen K Roy. Crohn Disease Updated: Jul 26, 2019*
30. Domenech E et al. *Dig Dis* 2014;32:320-327.
31. Howde B, Moun BA. *World J Gastroenterol*. 2012;18(15):1723-1731
32. *World Gastroenterology Organisation global guideline: inflammatory bowel disease: a global perspective*. Munich, Germany: World Gastroenterology Organisation; 2009. December 12, 2012.
33. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and ceftriaxone for Crohn's disease. Selby W, Pavi P, Croly B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, Mitchell B, Connell W, Read R, Merrett M, Ee H, Hetzel D. *Antibiotics in Crohn's Disease Study Group; Gastroenterology*. 2007;132(7):2313. Epub 2007 Mar 21.