

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-247-251

# Серия клинических наблюдений болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта\*

Александров Т.Л., Баранова Т.А., Галяев А.В., Королевский Е.С., Ликутов А.А., Нанаева Б.А., Педа Е.С. ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля д. 2

**Для цитирования**: Александров Т.Л., Баранова Т. А., Галяев А. В., Королевский Е. С., Ликутов А. А., Нанаева Б. А., Педа Е. С. Серия клинических наблюдений болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 247—251. DOI: 10.31146/1682-8658-ecq-207-11-247-251

⊠ Для переписки: Александров

Тимофей Леонидович

aleksandrov\_tl@ gnck.ru **Александров Тимофей Леонидович**, младший научный сотрудник отдела по изучению воспалительных

и функциональных заболеваний кишечника

**Баранова Татьяна Алексеевна**, врач-гастроэнтеролог отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Галяев Антон Витальевич, врач-эндоскопист отдела эндоскопической диагностики и хирургии Королевский Егор Сергеевич, врач-эндоскопист отдела эндоскопической диагностики и хирургии Ликутов Алексей Александрович, к.м.н., руководитель отдела эндоскопической диагностики и хирургии Нанаева Бэлла Александровна, к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением

**Педа Екатерина Сергеевна**, врач-гастроэнтеролог отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

#### Резюме

\* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. XII). В статье представлены два клинических случая успешного лечения болезни Крона (БК) верхних отделов желудочнокишечного тракта (ЖКТ) с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО-а). Кроме того, представлен краткий обзор литературы, по диагностике и лечению БК данной локализации. Стоит отметить, что в мировой и отечественной литературе представлено небольшое количество публикаций, посвященной данной проблеме. Отсутствие унифицированного подхода к ведению таких пациентов диктует необходимость проведения эпидемиологического исследования для определения распространенности поражения верхних отделов ЖКТ при БК, не только для выработки диагностической и лечебной тактики, но и для определения факторов риска и прогнозирования эффективности терапии у этой группы пациентов.

EDN: XAZFAW

Ключевые слова: болезнь Крона, БК, верхние отделы ЖКТ, пищевод, двенадцатиперстная кишка, ДПК



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-247-251

# Series of clinical observations of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract\*

T.L. Alexandrov, T.A. Baranova, A.V. Galyaev, E.S. Korolevskiy, A.A. Likutov, B.A. Nanaeva, E.S. Peda

Federal State Budgetary Institution "A.N. Ryzhih National Medical Research Center of Coloproctology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

For citation: Alexandrov T. L., Baranova T. A., Galyaev A. V., Korolevskiy E. S., Likutov A. A., Nanaeva B. A., Peda E. S. Series of clinical observations of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022;207(11): 247–251. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-247-251

⊠ Corresponding author:

gnck.ru

Timofei L.

Alexandrov
aleksandrov\_tl@

**Timofei L. Alexandrov**, junior researcher, Department for the Study of Inflammatory and Functional Bowel Diseases, *ORCID: 0000–0002–8803–7566* 

**Tatiana A. Baranova**, gastroenterologist of the Department for the Study of Inflammatory and Functional Bowel Diseases; *ORCID: 0000–0003–2013–8798* 

Anton V. Galyaev, endoscopist, Department of Endoscopic Diagnosis and Surgery; ORCID: 0000–0002–1979–5224 Egor S. Korolevskiy, endoscopist, Department of Endoscopic Diagnosis and Surgery; ORCID: 0000–0002–9277–3734 Aleksey A. Likutov, candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Endoscopic Diagnostics and Surgery; ORCID: 0000–0001–5848–4050

Bella A. Nanaeva, candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000–0003–1697–4670 Ekaterina S. Peda, gastroenterologist of the Department for the Study of Inflammatory and Functional Bowel Diseases; ORCID: 0000–0002–7778–8049

# Summary

The article introduces two clinical cases of successful treatment of Crohn's disease (CD) of the upper gastrointestinal tract (UGT) with TNF inhibitors. Besides that, the article presentes the review, devoted to diagnostics and treat the same injury of patients with CD. It should be mentioned, that number of publications in worldwide and national literature is quite insignificant. One fact that is more important is the unavailability of unificational approach to treatment of such group of patients. We suppose that epidemiological research is necessary to define the true prevalence of lesions of the upper gastrointestinal tract in CD, risk factors and prognosis for this patient group, and to output the diagnostic and therapeutic tactics.

 Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. XII).

Keywords: Crohn's disease, CD, upper gastrointestinal tract, esophagus, duodenum

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

### Введение

Болезнь Крона (БК) - хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. При этом заболевании может поражаться любой отдел ЖКТ, однако, наиболее часто определяются воспалительные изменения в терминальном отделе подвздошной кишки и/ или толстой кишке [1]. Частота поражения верхних отделов ЖКТ, по данным разных авторов [2, 3] колеблется от 0,5-34%. Такой разброс данных в эпидемиологических исследованиях вызван отсутствием стандартизированных методов диагностики и лечения пациентов с указанной локализацией БК. Чаще всего поражение верхних отделов ЖКТ сочетается с воспалением в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишки [3] и встречается в детском возрасте, а также у пациентов молодой возрастной группы.

К эндоскопическим признакам БК верхних отделов относят афты, линейные эрозии или язвы и поражения по типу «бамбуковых стеблей» [2]. Между тем, стоит учитывать, что ряд эндоскопических изменений при БК верхних отделов ЖКТ может напоминать картину таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит при гастроэзофагеальном рефлюксе, хронический гастрит. Такие изменения могут быть в виде немногочисленных мелких эрозий, единичных язвенных дефектов или эритемы [4].

Морфологическая картина специфичных для БК изменений включает лимфо-плазмоцитарную инфильтрацию всех слоев стенки органа, эпителиоидно-клеточные гранулемы. Такие изменения абсолютной нехарактерны для вышеупомянутых неспецифических заболеваний верхних отделов ЖКТ. Стоит отметить, что эпителиоидно-клеточные гранулемы в биоптатах из верхних

отделов ЖКТ (даже при эритематозной форме специфического воспаления) обнаруживаются существенно более часто, чем при исследовании биоптатов толстой и тонкой кишки у пациентов с активной БК этих отделов (40–68% против 5–15%) [5].

Исследований, посвященных *H. pylori* при специфическом поражении верхних отделов ЖКТ у пациентов с БК немного. Исходя из литературных данных *H. pylori* встречается у 10–15% пациентов с БК [6].

Важно отметить, что в рекомендациях Европейского общество по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО) и Американского колледжа гастроэнтерологов (АСС) поражение верхних отделов ЖКТ у пациентов с БК не выделены в отдельную группу, и, соответственно, не определены подходы к тактике ведения пациентов. Наличие воспалительного процесса данной локализации является фактором агрессивного течения заболевания и в совокупности с другими факторами, такими как фактор курения, протяженный воспалительный процесс, наличие коморбидной патологии может влиять на принятие решения о раннем назначении препаратов биологической терапии [7, 8].

# Клинический случай поражения пищевода

Пациентка П., 27 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минэдрава России в июне 2021 г. с жалобами на афтозный стоматит, проявляющийся наличием множественных болезненных язвенных дефектов слизистой полости рта, частый жидкий стул с патологическими примесями, слабость.

Из анамнеза известно, что на протяжении 2019 года пациентка отмечала появление болей в животе, эпизодов учащения стула, рвоты. В сентябре 2019 г была госпитализирована в экстренном порядке в стационар, где проведено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, правосторонней гемиколэктомии, с выведением илеостомы, санации, дренирования брюшной полости. При интраоперационной ревизии были выявлены множественные перфорации слепой кишки, а также правого изгиба ободочной кишки. При проведении морфологического исследования резецированного участка кишки, были выявлены признаки хронического воспаления, с множественными эпителиоидно-клеточными гранулемами, на основании чего был установлен диагноз БК тонкой кишки. Однако в последующем специфическая терапия не проводилась.

Стоит отметить, что пациентка страдает гидронефротической трансформацией левой почки с обструкцией лоханочно-мочеточникового сегмента.

При госпитализации в стационар, обращала на себя внимание затрудненность при открывании рта в связи с наличием выраженной болезненности.

На доступных для осмотра участках слизистой ротовой полости – множественные афты.

Лабораторно у пациентки определялись признаки тяжелой анемии (гемоглобин – 50 г/л), гипопротеинемии (общий белок – 50 г/л), гипоальбуминемия (альбумин – 29 г/л) (mаблица 1 u mаблица 2).

Проведены инструментальные методы обследования.

Данные эзофагогастродуоденоскопии характеризовались наличием в ср/3 пищевода (проксимальная граница на уровне 40 см от резцов) язвенного дефекта размером 3×5 см, с подрытыми краями, покрытым фибрином (*Puc. 1 на цветной вклейке в журнал*). Слизистая тела желудка имела признаки воспаления с наличием гиперемии, отечности, множественных геморрагий.

При проведении эндоскопического исследования отключенной кишки, осмотр около 50 см (дальнейший осмотр прекращен из-за высокого риска перфорации на фоне выраженного воспалительного процесса). В осмотренной части сигмовидной кишки умеренная гиперемия, воспалительная инфильтрация с наличием язвенных дефектов. Слизистая осмотренной части нисходящей кишки представлена сливающимися язвенными дефектами диаметром более 3 см (*Puc. 2*). Просвет прямой кишки несколько сужен, складки не сглажены, слизистая оболочка умеренно гиперемирована, инфильтрирована, определяется небольшое количество мелких эрозий и геморрагий до 0,2 см в Д, ранимость минимальная.

Таблица 1. Основные показатели клинического анализа крови пациентки П. при поступлении в стационар

Название показателя	Результат у пациентки	Референсные значения лаборатории
Гемоглобин	50,0 г/л	120,0-140,0 г/л
Эритроциты	2,36×10 <sup>12</sup> /π	3,90-4,70 г/л
Лейкоциты	5,30×10°/π	4,50-10,40×10°/π
Гематокрит	15,0%	36,0-42,0%
Тромбоциты	612×10 <sup>12</sup> /π	$150,0-400,0\times10^{12}/\pi$

Таблица 2. Основные показатели биохимического анализа крови при поступлении пациентки П. в стационар

Название показателя	Результат у пациентки	Референсные значения лаборатории
Общий белок	62,0 г/л	66,0-83,0 г/л
Альбумин	29 г/л	35-52 г/л
С-реактивный белок	11,6 мг/л	0,0-5,0 мг/л
Креатинин	117,0 мкмоль/л	45,0-84,0 мкмоль/л
Мочевина	6,2 ммоль/л	2,8-7,2 ммоль/л

При проведении аппарата через илеостому на 5 см выявлены эрозии диаметр которых составлял до 0,6 см в Д, покрытые фибрином (*Puc. 3*).

При проведении КТ – энтерографии, что соответствует клиническим рекомендациям диагностики и лечения пациентов с БК [1] обнаруженные изменения соответствовали минимальным воспалительным изменениям в отключенных отделах ободочной кишки (толщина кишечной стенки до 0.3–0.4см, отмечается ее деформация, на отдельных участках слоистость, фрагментарное повышенное накопление контраста слизистой).

С учетом определяющихся изменений, пациентке с БК в форме илеоколита с поражением верхних отделов ЖКТ (пищевод), хроническое рецидивирующее течение, среднетяжёлая атака, с наличием внекишечных проявлений в виде афтозного стоматита, согласно клиническим рекомендациям [1] пациентке проведена коррекция метаболических нарушений, лечение системными ГКС (преднизо-

лоном) 1 мг/кг (45 мг/сут) и, с учетом наличия факторов агрессивного течения заболевания (возраст дебюта младше 30 лет, наличие афтозного стоматита, поражение верхних отделов ЖКТ), дальнейшая противорецидивная терапия проводилась инфликсимабом 5 мг/кг (200 мг на 0-й, 2-й, 6-й неделях терапии и далее по 200мг каждые 8 недель) в комбинации с азатиоприном для снижения риска образования нейтрализующих антител к препарату.

Стоит, отметить, что после первого введения препарата отмечена положительная динамика в отношении афтозного стоматита. В дальнейшем пациентка чувствовала себя удовлетворительно на фоне комбинированной терапии генно-инженерным биологическим препаратом и иммуносупрессором.

Для определения эффективности проводимой терапии, через полгода от начала лечения пациентке проведено контрольное обследование, по данным которой подтверждена ремиссия воспалительного процесса (*Puc. 4*, 5).

# Клинический случай болезни Крона двенадцатиперстной кишки

Пациентка М., 29 лет с жалобами на боли в эпигастральной области, тошноту, рвоту желудочным содержимым через 1,5–2 часа после приема пищи.

С 2019 г. пациентка стала отмечать появление диареи, рвота. В 2020 г. при обследовании был выявлен эрозивно-язвенный процесс в двенадцатиперстной и подвздошной кишке, на основании чего, у пациентки заподозрена БК. Проводимая терапия азатиоприном в соответствующей рекомендациям дозировке и препаратами месалазина не привела к положительному эффекту.

При обращении в наше учреждение, объективно у пациентке не выявлено каких-либо особенностей. Однако данные лабораторных исследований подтвердили наличие выраженной гипоальбуминемии (альбумин 24 г/л), гипопротеинемии (общий белок 40 г/л), а также высокий уровень С-реактивного белка 20 мг/л.

При проведении илеоколоноскопии не было выявлено каких-либо воспалительных изменений в толстой кишке, а также в осмотренном участке подвздошной кишки, по сравнению с эзофагогастродуоденоскопией, по результатам которой в нисходящей части двенадцатиперстной кишке диагностировано сужение просвета до 0,5–0,6см,

на слизистой которой поверхностные язвенные дефекты до 0.4 см, с налетом фибрина (Puc.~6).

В связи с выявленными изменениями, пациентке была проведена дуоденография, результаты которой показали наличие участка стойкого сужения в средней трети горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, шириной просвета до 2 мм.

Таким образом, пациентке с БК тонкой кишки (локализация воспалительного процесса в двенадцатиперстной кишке), хроническое непрерывное течение, тяжёлая атака (А1 L4 В2), проведена коррекция метаболических нарушений, терапия преднизолоном 2мг/кг (120 мг), а также терапия адалимумабом (160 мг на 0-й неделе, 80 мг на 2-й неделе, далее 40 мг каждые 2 недели). На фоне терапии состояние пациентки с положительной динамикой в виде уменьшения болей в эпигастральной области.

Проведенная контрольная эзофагогастродуоденоскопия в феврале 2022 г показала достижение положительного эффекта, заключающегося в уменьшении выраженности воспалительного процесса. Достигнутый положительный эффект с стиханием воспаления сопровождался формированием деформации просвета и стриктурой до 1,0–1,2 см (*Puc. 7*).

# Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют успешное лечение БК с поражением верхних отделов ЖКТ генно-инженерными биологическими препаратами. Имеющиеся в литературе публикации, на сегодняшний день, сводятся к демонстрации ряда клинических случаев [9], в которых в качестве терапии применялся препарат инфликсимаб. В большинстве из них, проводимая терапия имела успех, однако стандартизированная тактика ведения пациентов данной группы отсутствует.

Второй проблемой, на наш взгляд, является сложности диагностики, и соответственно отсутствие

данных истинной распространенности БК с поражением верхних отделов ЖКТ [5]. Как правило, в случае выявления подобных изменений, как представлено в клинических случаях, в первую очередь появляется настроженность в отношении онкологического процесса, а при проведении морфологического исследования, выявляются признаки характерные для БК. Стоит отметить, что в клинической практике зачастую при выявлении минимальных или умеренных воспалительных изменений не проводится забор материала для морфологического исследования, что влияет на выявляемость.

Кроме того, неизвестна роль *Helicobacter pylori* и эрадикационной терапии в появлении и прогрессировании таких поражений. По данным некоторых авторов [10, 11], как сама инфекция, так и проводимая стандартная терапия, может способствовать дебюту или прогрессированию БК, что еще раз подтверждает важность определения стандартизированного оптимизированного подхода в выборе тактики лечения пациентов.

#### Заключение

В лечении пациентов с БК с поражением верхних отделов ЖКТ на сегодняшний день остается масса вопросов. С учетом отсутствия данных распространенности при этой локализации БК, а также установленных

факторов приводящих к формированию воспалительных изменений, на наш взгляд, существует необходимость в проведении исследований, направленных на решение всех вышеперечисленных вопросов.

# Литература | References

- Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). Koloproktologia. 2020;19(2):8–38. doi: 10.14341/ probl20135943–10.
  - Клинические рекомендации диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктолог ия*. 2020:19(2):8–38.
- Kővári B., Pai R. K. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Inflammatory Bowel Diseases: Histologic Clues and Pitfalls. Adv Anat Pathol. 2022 Jan 1;29(1):2–14. doi: 10.1097/PAP.000000000000311.
- Greuter T., Piller A., Fournier N., Safroneeva E., Straumann A., Biedermann L., Godat S., Nydegger A., Scharl M., Rogler G., Vavricka S. R., Schoepfer A. M.,; Swiss IBD Cohort Study Group. Upper Gastrointestinal Tract Involvement in Crohn's Disease: Frequency, Risk Factors, and Disease Course. J Crohns Colitis. 2018 Nov 28;12(12):1399–1409. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy121.
- Diaz L., Hernandez-Oquet R.E., Deshpande A. R., Moshiree B. Upper Gastrointestinal Involvement in Crohn Disease: Histopathologic and Endoscopic Findings. South Med J. 2015 Nov;108(11):695-700. doi: 10.14423/SMJ.000000000000373.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy Standards of Practice Committee, Shergill AK, LightdaleJR, BruiningDH, AcostaRD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Evans JA, Fanelli RD, Fisher DA, Fonkalsrud L, Foley K, Hwang JH, Jue TL, Khashab MA, Muthusamy VR, Pasha SF, Saltzman JR, Sharaf R, Cash BD, DeWitt JM. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. Gastrointest Endosc. 2015 May;81(5):1101–21.e1–13. doi: 10.1016/j.gie.2014.10.030.
- Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, Naganuma M, Ogata H, Kanai T, Hibi T. Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:610767. doi: 10.1155/2014/610767.

- Joana Torres, Stefanos Bonovas, Glen Doherty, Torsten Kucharzik, Javier P Gisbert, Tim Raine, Michel Adamina, Alessandro Armuzzi, Oliver Bachmann, Palle Bager, Livia Biancone, Bernd Bokemeyer, Peter Bossuyt, Johan Burisch, Paul Collins, Alaa El-Hussuna, Pierre Ellul, Cornelia Frei-Lanter, Federica Furfaro, Christian Gingert, Paolo Gionchetti, Fernando Gomollon, Marien González-Lorenzo, Hannah Gordon, Tibor Hlavaty, Pascal Juillerat, Konstantinos Katsanos, Uri Kopylov, Eduards Krustins, Theodore Lytras, Christian Maaser, Fernando Magro, John Kenneth Marshall, Pär Myrelid, Gianluca Pellino, Isadora Rosa, Joao Sabino, Edoardo Savarino, Antonino Spinelli, Laurents Stassen, Mathieu Uzzan, Stephan Vavricka, Bram Verstockt, Janindra Warusavitarne, Oded Zmora, Gionata Fiorino, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment, Journal of Crohn's and Colitis.2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- Lichtenstein Gary R., Loftus Edward V., Isaacs Kim L., Regueiro Miguel D., Gerson Lauren B., Sands Bruce E. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults, American Journal of Gastroenterology: April 2018; 113(4): 481–517. doi: 10.1038/ajg.2018.27.
- Kawachiya T, Hara J, Hirata N, Mashimo M, Arakawa T. Successful treatment of duodenal Crohn disease with infliximab: report of 3 cases. 2010 Dec;107(12):1933–40.
- Lin K. D., Chiu G. F., Waljee A. K., et al. Effects of Anti-Helicobacter pylori Therapy on Incidence of Autoimmune Diseases, Including Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Sep;17(10):1991–1999. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.014.
- 11. Xiang Z., Chen Y. P., Ye Y. F., Ma K. F., Chen S. H., Zheng L., Yang Y. D., Jin X. *Helicobacter pylori* and Crohn's disease: a retrospective single-center study from China. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 28;19(28):4576–81. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4576.

#### К статье

Серия клинических наблюдений болезни Крона верхних отделов желудочно-кишечного тракта (стр. 247-251)

# To article

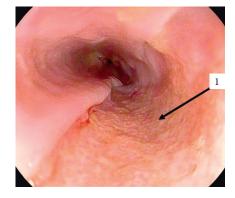
Series of clinical observations of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract (p. 247–251)

#### Рисунок 1.

Эндофото пищевода пациентки П. при поступлении. 1 – язвенный дефект средней трети пищевода, занимающий практически полуокружность

#### Рисунок 2.

Эндофото сигмовидной кишки пациентки П. при поступлении



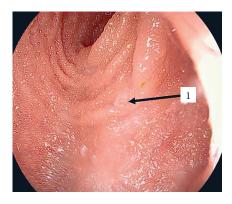


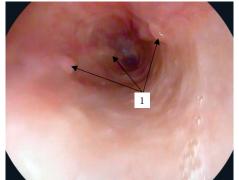
#### Рисунок 3.

Эндофото терминального отдела подвздошной кишки пациентки П. при поступлении. 1 – эрозия.

#### Рисунок 4.

Эндофото средней трети пищевода пациентки П. 1 – множественные псевдополипы пищевода (признаки перенесенного воспаления)





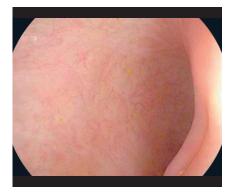
# Рисунок 5.

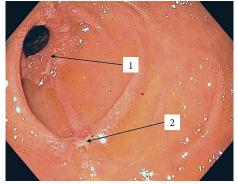
Эндофото сигмовидной кишки пациентки П. Обедневший, перестроенный сосудистый рисунок (признаки перенесенного воспаления

#### Рисунок 6.

Эндофото нисходящей части двенадцатиперстной кишки. 1 – воспалительное сужение двенадцатиперстной кишки, непроходимое для эндоскопа;

2 – эрозия нисходящей части двенадцатиперстной кишки





#### Рисунок 7.

Эндофото нисходящей части двенадцатиперстной кишки пациентки М. на фоне лечения. Отмечается увеличение просвета сужения.

