

УДК: 616.345/616-097+616-08-039.71

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ БОЛЕЗНИ КРОНА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Саттаров Жаъсур Элмуродович

Бухарский Государственный медицинский институт

j53611056@gmail.com

Резюме. Основу лечебно-диагностического алгоритма прогнозирования и профилактики рецидива БК составляет динамический контроль уровня цитокинов (TNF- α , IL-17, IL-21 и TGF- β) в крови, а также клинических признаков послеоперационного течения (частота стула в сутки, температура тела, частота сердечных сокращений, наличие послеоперационных осложнений и их степень по классификации Clavien-Dindo), которые позволяют определить уровень (низкая или высокая) вероятности возникновения атаки, с одной стороны, и применять дифференцированные подходы схемы антицитокиновой (Инфликсимаб и Ведолизумаб), гормональной (Преднизолон) и иммуносупрессивной (Азатиоприн) терапии – с другой.

Ключевые слова. болезни крона, прогноз. Рецидив.

Актуальность. Лечение Болезни Крона (БК) является междисциплинарным (1,3,5,7,9,10). При этом если медикаментозное лечение болезни Крона направлено на заживление слизистой оболочки и уменьшение симптомов заболевания, то хирургическое вмешательство играет ключевую роль в лечении таких осложнений заболевания, как стеноз, перфорация, свищи кишечника и абсцессы брюшной полости и клетчатых пространств (2,4,6,8,3,11,14,15,16,17,18,19,20).

Рецидив БК в послеоперационном периоде развивается более чем у 80% оперированных больных (12,13).

Многочисленные исследования в данном направлении позволили разработать различные варианты хирургической стратегии, направленные на улучшения

результатов лечения и снижение частоты рецидива БК в послеоперационном периоде (6).

Некоторое улучшение результатов хирургических операций при БК было достигнуто после внедрения лапароскопической технологии. Однако и они не смогли повлиять на регресс частоты рецидива БК в послеоперационном периоде (21,22). Все это повлияло на формирование определенной концепции о цели выполнения хирургических операций при БК как создание условий для замедления наступления рецидива, который считается неизбежным в перспективе.

Цель исследования. улучшение результаты лечения больных с БК путем разработки патогенетически обоснованных клинико-иммунологических критериев прогнозирования и профилактики рецидива данного заболевания.

Материал и методы. Анализу подвергаются результаты комплексного обследования и лечения 82 больных с болезнью крона (БК). Больные были разделены на 2 группы исследования: контрольная (42 больных) и основная (40 больных). Отличительной особенностью групп больных было применение разных подходов в прогнозировании и профилактики рецидива БК.

Дизайн исследования был основан на открытом, перекрестном ретроспективном и проспективном когортном исследовании.

Все больные, включенные в исследование, были оперированы нами по поводу осложнений БК. В связи с этим комплекс обследования больных был не только подготовительным, но и динамическим, направленным на оценку общего состояния больного, течения послеоперационного периода и особенностей изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета при БК.

Для проведения иммунологических исследований забор крови осуществляли из локтевой вены в центрифужную пробирку, обработанную гепарином в количестве 5,0 мл.

Забор крови для иммунологический исследований проводили в дооперационном периоде и на 7, 14, 30, 90, а также 180 сутки послеоперационного периода. При этом результаты, полученные на 7-14-сутки интерпретировались нами как результаты раннего послеоперационного периода, а на 30-180-сутки – отдаленного послеоперационного периода.

Инструментальные методы диагностики выполнялись в обязательном порядке. Весь комплекс инструментальных методов исследования включал в себя следующие методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и промежности; мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным контрастированием и энтерографией; магнитно-резонансная томография органов брюшной полости по индивидуальным показаниям при сомнительных данных МСКТ; видеокOLONоскопия с обязательным осмотром Баугиновой заслонки и терминального отдела подвздошной кишки. Это позволяло провести оценку степени развития БК по простой эндоскопической шкале (SES-CD).

При оценке непосредственных результатов лечения мы использовали шкалу, разработанную А.О. Охуновым и А.Д. Сапаевым (2018). Согласно данному способу, различали хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные непосредственные результаты лечения.

Рецидив БК определяли по появлению типичных симптомов заболевания в стадии клинической ремиссии - спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Тяжесть рецидива БК определяли по критериям общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России (2009).

Результаты и их обсуждение. Выявление причин развития рецидива болезни Крона и критериев (маркеров) их прогнозирования проводили путем прямого и перекрестного корреляционного анализа полученных данных, разделив их на ранний и поздний послеоперационные периоды.

Характер корреляционной связи динамики изменения CD3⁺- и CD4⁺-клеток в крови при болезни Крона в послеоперационном периоде как в фазе ремиссии, так и в фазе рецидива заболевания не имели особых отличий кроме снижения или увеличения соотносительности. Подобный характер изменений, по-видимому, был связан с ранней реакцией иммунной системы организма в дифференцировании наивных Т-лимфоцитов и Т-хелперов при представлении макрофагами первичных антигенов.

Участие Т-супрессоров в развитии рецидива болезни Крона была минимальной, а ее участие в иммунной реакции характеризовалось общим течением послеоперационного периода. В то же время активность естественных клеток-киллеров имела большее значение уже в позднем послеоперационном периоде,

при котором нами отмечен высокий удельный вес развития рецидива болезни Крона. Эти изменения, по-видимому, были связаны уже с активным влечением CD16+-клеток в иммунную реакцию именно у больных с рецидивом болезни Крона в отдаленный период после операции.

Корреляционный характер изменения Т-регулирующих лимфоцитов и дендритных клеток был разнонаправленным и определялся сроками послеоперационного периода при болезни Крона.

Анализ динамики изменения цитокинов крови в разрезе корреляционного коэффициента из 15 показателей было выявлено наличие высокой прямой связи в общей динамике послеоперационного периода в 10 (66,7%) случаях. В остальных 5 случаях корреляционная связь носила обратный характер и была связана с динамикой трансформирующего фактора роста. При этом максимальная разница была отмечена нами динамикой TGF- β к IL-4 ($R=-0,562$) и далее в порядке убывания к TNF- α ($R=-0,415$), к IL-21 ($R=-0,402$), к INF- γ ($R=-0,396$) и к IL-17 ($R=-0,304$).

Интересным остается факт идентичности динамики изменения TGF- β и IL-17 между больными с различными фазами течения болезни Крона в позднем послеоперационном периоде ($R=-0,932$ и $R=-0,980$ соответственно), что свидетельствует о едином механизме их преобразования в патогенезе данного заболевания.

При болезни Крона происходит дисбаланс между Th1/ Th2-клетками и Th17/T-регулирующими клетками интенсивность которого определяет исход болезни в виде ремиссии или рецидива. В основе иммунологических нарушений при рецидиве болезни Крона лежат механизмы формирования аутоиммунной реакции вследствие усиленного апоптоза клеток на фоне экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-17 и IL-21 посредством индукции естественных клеток киллеров на фоне низкой концентрации TGF- β . Относительно высокая стимуляция выработки TGF- β наивными Т-хелперами стимулирует Т-регулирующие лимфоциты повышая их роль в развитии регенерации тканей, и соответственно, создание благоприятных условий для наступления фазы ремиссии болезни Крона.

При разработке лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива болезни Крона наравне с полученными результатами иммунологических исследований следует учитывать и клинические проявления заболевания,

которые исходя из непосредственных результатов лечения могут определять и вероятность развития неудовлетворительных результатов.

Такое заключение было сформировано нами исходя из цели проведенных хирургических методов лечения при болезни Крона, которые в первую очередь направлены на удаление (резекция) участков кишечника, подвергнутых морфоструктурным изменениям и не позволяющих обеспечить нормального функционирования как пассажа пищи, так и процесса пищеварения в целом. При этом, в целом, возможность рецидива заболевания, остается весьма высокой начиная уже с 14 суток послеоперационного периода, приобретая нарастающий характер в динамике послеоперационного периода.

Разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм позволяет не только провести прогнозирование и профилактику рецидива болезни Крона, но и определить сроки проведения восстановительных операций, которые получили больше возможности для достижения эффективной результативности.

Основу лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива болезни Крона составляет динамический контроль уровня цитокинов (TNF- α , IL-17, IL-21 и TGF- β) в крови, а также клинических признаков послеоперационного течения (частота стула в сутки, температура тела, частота сердечных сокращений, наличие послеоперационных осложнений и их степень по классификации Clavien-Dindo), которые позволяют определить уровень (низкая или высокая) вероятности возникновения атаки, с одной стороны, и применять дифференцированные подходы схемы антицитокиновой (Инфликсимаб и Ведолизумаб), гормональной (Преднизолон) и иммуносупрессивной (Азатиоприн) терапии – с другой.

Разработанные нами способы прогнозирования и профилактики рецидива болезни Крона были применены нами среди больных основной группы, которые по своим исходным клинико-патогномоничным признакам не отличались от больных контрольной группы.

Эффективность разработанных нами критериев прогнозирования рецидива болезни Крона в послеоперационном периоде проводилось методов ROC-анализа согласно принципам доказательной медицины. При этом основным лейтмотивом проведения такого анализа было определение значимости иммунологических критериев в повышении прогностической ценности метода, которые были применены среди больных основной группы, тогда как в

контрольной группе больных мы преимущественно ориентировались на клинические критерии в вероятности рецидива болезни Крона в послеоперационном периоде.

Результаты применения клинических критериев прогнозирования рецидива болезни Крона в среднем проявились $10,5 \pm 5,9\%$ истинноположительными результатами, $33,3 \pm 2,9\%$ истинноотрицательными результатами, $25,7 \pm 5,1\%$ ложноположительными результатами и $30,5 \pm 4,4\%$ ложноотрицательными результатами. В целом, применение клинических критериев прогнозирования рецидива болезни Крона позволило добиться повышения диагностической их чувствительности с $6,67\%$ на 14-сутки после операции до $33,3\%$ на 180-сутки после операции, а специфичность с $46,15\%$ на 14-сутки после операции до $57,14\%$ на 180-сутки после операции. Прогностическая ценность клинических критериев на 14-сутки составила $6,3\%$, на 30-сутки после операции – $14,3\%$, на 90-сутки после операции – $30,8\%$, а на 180-сутки после операции – $42,9\%$. В среднем диагностическая ценность составила $28,9 \pm 14,4\%$.

Эффективность разработанного нами метода прогнозирования рецидива болезни Крона в послеоперационном периоде обусловленная значимостью включения иммунологических критериев, позволяет увеличить уровень чувствительности теста в 3,5 раза, специфичности – в 1,9 раза, а прогностическую ценность метода – в 3,3 раза. Применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива болезни Крона позволило уменьшить частоту его развития в легкой форме с 31% до $27,5\%$, в среднетяжелой форме с $21,4\%$ до $12,5\%$ и полностью избежать тяжелых ее форм под воздействием патогенетически обоснованной дифференцированной и целенаправленной антицитокиновой, гормональной и иммуносупрессивной терапии.

ВЫВОДЫ:

1. Основу лечебно-диагностического алгоритма прогнозирования и профилактики рецидива БК составляет динамический контроль уровня цитокинов (TNF- α , IL-17, IL-21 и TGF- β) в крови, а также клинических признаков послеоперационного течения (частота стула в сутки, температура тела, частота сердечных сокращений, наличие послеоперационных осложнений и их степень по классификации Clavien-Dindo), которые позволяют определить уровень (низкая или высокая) вероятности возникновения атаки, с одной стороны, и

применять дифференцированные подходы схемы антицитокиновой (Инфликсимаб и Ведолизумаб), гормональной (Преднизолон) и иммуносупрессивной (Азатиоприн) терапии – с другой.

2. Эффективность разработанного метода прогнозирования рецидива БК в послеоперационном периоде обусловленная значимостью включения иммунологических критериев, позволяет увеличить уровень чувствительности теста в 3,5 раза, специфичности – в 1,9 раза, а прогностическую ценность метода – в 3,3 раза. Применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма профилактики рецидива БК позволило уменьшить частоту его развития в легкой форме с 31% до 27,5%, в среднетяжелой форме с 21,4% до 12,5% и полностью избежать тяжелых ее форм под воздействием патогенетически обоснованной дифференцированной и целенаправленной антицитокиновой, гормональной и иммуносупрессивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Манасян Н.Ю. Болезнь Крона // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 1. – С. 196-199.
2. Морозова В.В., Неженец С.П. К вопросу о морфологической диагностике неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 2. – С. 9.
3. Наврузов С.Н., Наврузов Б.С. Современные методы диагностики и лечения болезни Крона // Монография, Ташкент – 2021. – 238 с.
4. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона у детей: практический опыт и перспективы применения различных вариантов терапии / О.Н. Назаренко, О.Н. Романова, Т.С. Матюшко, Т.Н. Данькова // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 68.
5. Оценка иммунитета у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Е.А. Мельникова, А.С. Солодянкина, С.Н. Стяжкина и др. // Студенческий вестник. – 2020. – № 47-4(145). – С. 78-81.
6. Ранняя илеоцекальная резекция при болезни Крона / М.А. Данилов, А.А. Демидова, А.В. Леонтьев, В.В. Цвиркун // Доказательная гастроэнтерология. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 10-17.
7. Franze E., Dinallo V., Rizzo A. Interleukin-34 sustains pro-tumorigenic signals in colon cancer tissue. // Oncotarget. - 2018;9(3):3432–3445.
8. Fujino S., Andoh A., Bamba S. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. // Gut. - 2023;52:65–70.

9. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. / N. Gassler, C. Rohr, A. Schneider, et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2021;281:G216–228.
10. Inflammatory bowel disease position statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): Crohn's disease. / G. Pellino, D.S. Keller, G.M. Sampietro, et al. // Tech. Coloproctol. - 2020;24(5):421–448.
11. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020, 10 (7). -P 473-478. DOI: 10.5923/j.ajmm.20201007.08
12. Khamdamov B.Z., Sayfiddinov S.I., Khamdamov I.B., Teshayev U.Sh. The role and place laser photodynamic therapy in prevention postoperative complications at treatment of diabetic foot syndrome. // 5th International scientific conference “European Applied Sciences: challenges and solutions” December 10th 2015. Stuttgart, Germany. -P. 27-31.
13. Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B., Teshayev U.S.H. Laser photodynamic therapy in prevention postoperative complication at treatment of diabetic foot syndrome. // 3-й Международный конгресс Раны и раневые инфекции. Сборник тезисов. Москва, 2016. – С. 325-327.
14. Khamdamova M.T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // New day in medicine. Bukhara, 2025. – N3 (77). - P.201-206.
15. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в климактерическом возрасте // New day in medicine. Bukhara, 2025. – N3 (77). - P.207-211.
16. Khamdamova M.T. Individual variability of the uterus and ovaries in women who use and do not use various types of contraceptives // New day in medicine. Bukhara, 2020. - No. 3 (31). - P. 519-526.
17. Khamdamova M. T., Khasanova M.T. Генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия у женщин в климактерическом возрасте // New day in medicine. Bukhara, 2025.-№3(77)- P. 207-2011.
18. Khamdamova M. T., Akramova D.E. Immediate and long-term results of surgical treatment of genital prolapse in elderly women // New day in medicine. Bukhara, 2025.-№3(77)- P. 201-206
19. Khamdamova M. T., Umidova Nigora Nabi kizi. Genetic factors of genital endometriosis // New day in medicine. Bukhara, 2025.-№3(77)- P. 201-206H20.
22. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of

- nitric oxide in blood serum in patients with cutaneous leishmaniasis // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 5 (55). - pp. 638-643.
20. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in blood serum in women wearing copper-containing intrauterine device // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 6 (56). - P. 2-7.
21. Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review) // New day in medicine. Bukhara. 2023. - No. 8 (58). - P. 103-107.