

Клінічна характеристика та оперативні втручання з приводу хвороби Крона, в тому числі асоційованої з колоректальним раком

Л. Ю. Лозинська, О. В. Лукавецький

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Clinical characteristic and operative interventions for Crohn's disease, including associated with colorectal cancer

L. Yu. Lozynska, O. V. Lukavetskyi

Danylo Galytskyi Lviv National Medical University

Реферат

Мета. Порівняти клінічні характеристики пацієнтів при хворобі Крона (ХК) за віком, статтю, вираженістю загальних симптомів, тяжкістю перебігу та оперативними втручаннями, у яких виник / не виник колоректальний рак (КРР).

Матеріали і методи. Порівнювали клінічні характеристики та результати хірургічного лікування 98 пацієнтів з ХК (1-ша група) та 16 пацієнтів (2-га група) у яких виник КРР.

Результати. Оперативні втручання на тонкій і товстій кишці виконані у 62,3% пацієнтів при ХК, у тому числі правобічна геміколектомія (у 14,3%) і тотальна колектомія (в 11,2%). З хворих 1-ї групи, яким здійснено тотальну колектомію, більшість 63,6% належали до вікової групи А2, в усіх локалізація процесу L2, 90,9% з них жінки. У 2-й групі найчастішою операцією була лівобічна геміколектомія (у 50% хворих), переважали чоловіки вікової групи А3.

Ключові слова: хвороба Крона; хвороба Крона, асоційована з колоректальним раком; оперативні втручання.

Abstract

Objective. To compare clinical characteristics of the patients in Crohn's disease (CD) in accordance to age, gender, severity of general symptoms and course, kind of surgery performed, in whom colorectal cancer have occurred or did not occurred.

Materials and methods. Clinical characteristics and results of surgical treatment of 98 patients, suffering CD (first group) and 16 patients (second group) were compared, in whom colorectal cancer have occurred.

Results. Operative interventions on small and large bowel were performed in 62.3% patients in CD, including right-sided hemicolectomy (in 14.3%) and total colectomy (in 11.2%). Of the first group of patients, in whom total colectomy was performed the majority – 63.6% – have belonged to the age group A2, in all the process localization of the process was L2, 90.9% of them were women. In the second group the most frequent operation was left-sided hemicolectomy (in 50% of the patients), the men of the age group A3 prevailed.

Keywords: Crohn's disease; Crohn's disease, associated with colorectal cancer; operative interventions.

За даними епідеміологічних досліджень, проведених у країнах Північної Європи і Північної Америки, поширення ХК становить 241 на 100 000 населення і має тенденцію до збільшення [1]. Щороку реєструють 6 – 15 нових випадків цього аутоімунного захворювання на 100 000 населення. ХК вважають захворюванням промислово розвинутих країн, що виникає переважно у пацієнтів молодого віку 20 – 40 років [2]. На основі результатів мета-аналізу, проведеного у 107 медичних центрах, виявлене збільшення захворюваності на ХК на 75% за останні 10 років. За цей період відзначено меншу смертність, проте автори прогнозують подальше збільшення захворюваності [3]. Питання хірургічного лікування пацієнтів з приводу тяжкої ХК та КРР, що виник на її тлі, перебувають у полі зору вчених різних країн світу. Це зумовлене насамперед відсутністю єдиного погляду щодо хірургічної тактики [4]. Частота виконання оперативних втручань з приводу ХК досить висока з тенденцією до зменшення у країнах Євросоюзу порівняно з попереднім десятиріччям. За результатами вивчення ХК, проведеного в рамках Європейського проекту, майже у 25% пацієнтів встановлені показання до оперативного втручання протягом 10 років після встановлення діагнозу [5]. У пацієнтів при ХК ризик виникнення КРР у 6 разів вищий, ніж у загальній популяції, смертність при ХК, спричиненій КРР, 10 – 15% свідчить про можливий патогене-

тичний зв'язок ХК і КРР [6]. Відсутність чітких критеріїв діагностики цього ускладнення ХК на початковій стадії функціональних та обернених органічних змін є однією з причин досить високої летальності.

Результати спостережень свідчать, що захворюваність і смертність від КРР, асоційованого з ХК, збільшилися на 60% порівняно з такими у загальній популяції [7]. Програма скринінгу в пацієнтів при ХК, асоційованій з КРР, на відміну від такої за неспецифічного виразкового коліту, недостатньо опрацьована. Актуальною проблемою є формування групи ризику виникнення КРР як найбільш небезпечного для життя пацієнтів ускладнення, асоційованого з ХК. Пріоритетним є прогнозування КРР з використанням відповідних заходів, спрямованих на своєчасне виявлення захворювання, тобто рання діагностика, спостереження й персоналізоване лікування.

Метою дослідження є порівняння клінічних характеристик пацієнтів при ХК за віком, статтю, вираженістю загальних симптомів, тяжкістю перебігу та оперативними втручаннями, у яких виник / не виник КРР.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовані клінічні характеристики та результати хірургічного лікування 114 пацієнтів, у яких діагностовано ХК. Розподіл пацієнтів за віком і статтю наведено у *табл. 1*. Хворих обстежували за стандартною ме-

тодікою, вивчали анамнез захворювання, виконували загальноклінічні та інструментальні дослідження.

Для встановлення діагнозу проводили лабораторні (загальний аналіз крові, визначення вмісту С-реактивного протеїну, калпротектину), ендоскопічні (гастро-дуоденофіброскопія, колоноскопія) та променеві дослідження з контрастним підсиленням органів черевної порожнини та порожнини таза (комп'ютерна, магнітно-резонансна томографія).

Проведений ретроспективний аналіз медичної документації Львівської ОКЛ за 20 років спостереження (1998 – 2011); з 2012 по 2017 р. – проспективне дослідження за участю 298 пацієнтів з ХК. Пацієнти розподілені на 2 групи: 1-ша група – 98 пацієнтів з ХК, у яких не виник КРР, 2-га група – 16 пацієнтів, у яких на тлі ХК виник КРР (12 чоловіків і 4 жінки). Клінічні й патогенетичні особливості перебігу ХК оцінювали за Монреальською класифікацією (2005). Пацієнти за віком поділені на три групи: молодші 17 років (А1), від 17 до 40 років (А2), 40 років і старші (А3); за локалізацією запального процесу виділяли: термінальний ілеїт (L1), ізольоване ураження товстої кишки (L2), комбіноване запальне ураження товстої і тонкої кишки (L3), зміни у верхніх відділах травного каналу (L4). Виділено поєднану локалізацію запалення у верхніх відділах травного каналу та термінального ілеїту – L1 + L4 чи коліту – L2 + L4. Оцінювали особливості перебігу й клінічні прояви ХК: нестенозуючий і непенетруючий перебіг (В1), стенозуючий (В2), пенетруючий (В3), наявність періанальних змін (р).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми Біостатистика. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Необхідною умовою коректного оцінювання будь-яких потенційно значущих маркерів є особливості розподілу хворих за віком, статтю, вираженістю, загальних симптомів. Найменшою була група пацієнтів віком до 17 років – 5 (4,4%). Переважали пацієнти віком від 17 до 39 років – 64 (56,1%). Вік встановлення діагнозу ХК/КРР залежно від статі пацієнтів наведений у *табл. 2*.

Вік встановлення діагнозу ХК у пацієнтів 1-ї групи становив у середньому ($35,0 \pm 1,4$) року і був достовірно меншим порівняно з таким у хворих 2-ї групи – ($52,7 \pm 3,9$) року ($p < 0,001$).

У жінок 2-ї групи вік, за якого встановлений діагноз ХК, у середньому на 30 років більший, ніж у 1-ї групи.

Звичайно, слід звернути увагу, по-перше, на незначну кількість пацієток жіночої статі, у яких виник КРР, що може спотворювати реальні закономірності; по-друге, реєстрацію пацієнтів на момент встановлення діагнозу. Поява деяких позакишкових симптомів хвороби, що передували кишковим, могла бути знехтувана пацієнтами. Адже труднощі діагностики ХК зумовлені тим, що її прояви не завжди чіткі, нерідко пацієнти не звертають на них уваги. Крім того, при багатьох захворюваннях виявляють подібні симптоми.

Порівняння клінічного перебігу і проявів ХК у пацієнтів обох груп за Монреальською класифікацією наведено у *табл. 3*.

У 1-й групі переважали пацієнти віком від 17 до 39 років (А2) – 59 (60,2%), менше – від 40 років і старше (А3) – 34 (34,7%), найменше А1 – 5 (5,2%). За локалізацією запального процесу при ХК в 1-й групі термінальний ілеїт (L1) виявлений у 16,3% пацієнтів, ізольоване ураження товстої кишки (L2) – у 57,1%, комбіноване запальне ураження товстої і тонкої кишки (L3) – у 26,5%. У 2-й групі, на відміну від 1-ї, не спостерігали комбіноване запальне ураження тонкої і товстої кишки. У 45,9% пацієнтів 1-ї групи переважала нестенозуюча, непенетруюча форма (В1), у 15,3% – діагностовано найбільш тяжку форму захворювання (В3р) з ураженням періанальної зони.

У 2-й групі домінували хворі віком старше 39 років (А3) – 62,5%, у жодного пацієнта ХК не виникла раніше 17 років. За локалізацією процесу в більшості (81,3%) хворих, 2-ї групи, спостерігали ураження товстої кишки (L2). Лише у 2 хворих процес локалізувався в тонкій кишці (L1), в 1 – відзначено поєднану локалізацію запалення у верхніх відділах травного каналу та товстій кишці (L2 + L4). При оцінюванні особливостей перебігу й клінічних проявів ХК у 56,3% пацієнтів 2-ї групи виявлене переважання нестенозуючої, непенетруючої форми (В1). Більшість авторів вказують на домінування В1 типу ХК [8]. Частота виявлення окремих форм ХК в різних популяціях дещо різнилася. Зокрема у східних областях України В2 форму ХК діагностували у 28,8%, В3 форму – у 19,2% пацієнтів [8].

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Стать	Кількість хворих віком, років			Разом
	до 17	від 17 до 39	40 років і старших	
Чоловіки	3	34	23	60
Жінки	2	30	22	54
Загалом ...	5	64	45	114

Таблиця 2. Вік встановлення діагнозу ХК / КРР залежно від статі пацієнтів

Стать	Вік встановлення діагнозу ХК в групах, років				Вік встановлення діагнозу КРР, асоційованого з ХК	
	1-й		2-й		межі	у середньому ($\bar{x} \pm m$)
	межі	у середньому ($\bar{x} \pm m$) (n=...)	межі	у середньому ($\bar{x} \pm m$) (n=...)		
Чоловіки	8 - 71	$36,0 \pm 2,1$ (n=47)	32 - 67	$46,2 \pm 3,4^*$ (n=12)	35 - 70	$60,3 \pm 3,6$ (n=12)
Жінки	1 - 72	$34,0 \pm 1,9$ (n=51)	48 - 76	$64,0 \pm 6,5^*$ (n=4)	62 - 76	$70,5 \pm 3,0$ (n=4)
Загалом ...	1 - 72	$35,0 \pm 1,4$ (n=98)	32 - 76	$52,7 \pm 3,9^*$ (n=16)	35 - 76	$62,9 \pm 3,4$ (n=16)

Примітка. * - різниця показників вірогідна порівняно з такими у 1-й групі ($p < 0,01 - 0,001$).

Таблиця 3. Клінічний перебіг і прояви ХК за Монреальською класифікацією у пацієнтів

Клінічна характеристика за Монреальською класифікацією	Кількість пацієнтів в групах				Загалом	
	1-й		2-й		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
A1	5	5,2	-	-	5	4,4
A2	59	60,2	6	37,5	65	57,1
A3	34	34,7	10	62,5	44	38,5
L1	16	16,3	2	12,5	18	15,8
L2	56	57,1	13	81,3	69	60,5
L3	26	26,5	-	-	26	22,8
L2 + L4	-	-	1	6,3	1	0,9
B1	45	45,9	9	56,3	54	47,4
B2	21	21,4	5	31,2	26	22,8
B3	17	17,3	2	12,5	19	16,7
V3p	15	15,3	-	-	15	13,2

Загалом 71 (62,3%) пацієнту при ХК показано виконання невідкладних і планових оперативних втручань на кишечнику. Найбільш частими операціями з приводу ХК були правобічна геміколектомія і тотальна колектомія, кожну з яких виконали в однакової кількості пацієнтів – 14 (12,3%), причому правобічну геміколектомію – у хворих 1-ї групи. Лівобічна геміколектомія виконана в 11 (9,6%) пацієнтів, резекція ілеоцекального клапана – у 8 (7,0%), висічення параректальних нориць – у 6 (5,3%). За даними літератури [9, 10], у пацієнтів при ХК, асоційованих з КРР, характерне утворення періанальних нориць. Операції з приводу висічення параректальних нориць виконували лише у пацієнтів 1-ї групи, у пацієнтів 2-ї групи періанальних ускладнень не було.

Обговорення

Отримані нами результати щодо більш пізнього віку встановлення діагнозу ХК у пацієнтів 2-ї групи узгоджуються з даними літератури, за якими незалежним фактором ризику виникнення КРР при ХК є більш старший вік встановлення діагнозу (CD:HR=1,25; 95%CI:1,08–1,45) [10]. Різниця частоти тяжких форм ХК в окремих популяціях може бути пов'язана з генетичною гетерогенністю, різними чинниками хвороби, можливо, особливостями її патогенезу.

Серед хворих 1-ї групи, яким здійснено тотальну колектомію, більшість були вікової групи А2 – 63,6%, в усіх локалізація процесу L2, 90,9% – жінки. Отже, таких хворих, переважно жінок молодого (до 40 років) віку з тяжким перебігом захворювання, оперують раніше, що, можливо, створює менше умов для росту пухлин. Ймовірно, з цієї причини у 2-й групі переважали чоловіки вікової групи А3. Найбільш частою операцією в 2-й групі була лівобічна геміколектомія, переважно в чоловіків (7:2); правобічну геміколектомію не застосовували. Раннє виявлення пацієнтів з ХК, схильних до виникнення КРР, сприятиме вчасному адекватному лікуванню, досягненню тривалої ремісії, запобіганню небезпечних для життя ускладнень.

Висновки

1. Вік встановлення діагнозу ХК у пацієнтів 1-ї групи становив у середньому (35,0 ± 1,4) року, що істотно менше, ніж у 2-й групі – (52,7 ± 3,9) року.

2. У пацієнтів західних областей України виявляли переважно ізольоване ураження товстої кишки та нестено-

зуючу, непенетруючу форму ХК. Комбіноване запальне ураження тонкої і товстої кишки і V3p форму захворювання спостерігали лише в пацієнтів 1-ї групи.

3. Найбільш частими операціями в пацієнтів з приводу ХК були правобічна геміколектомія і тотальна колектомія. Загалом у 62,3% пацієнтів при ХК показано виконання оперативного втручання на тонкій і товстій кишці.

4. Найбільш частою операцією, яку виконували у пацієнтів 2-ї групи, була лівобічна геміколектомія. У цій групі переважали чоловіки вікової групи А3. Серед пацієнтів 1-ї групи, яким здійснено тотальну колектомію, переважали жінки вікової групи А2 з локалізацією процесу в товстій кишці.

References

- Kappelman MD, Moore KR, Allen JK, Cook SF. Recent trends in the prevalence of crohn's disease and ulcerative colitis in a commercially insured us population. *Dig Dis Sci.* 2013 Feb;58(2):519–25. doi: 10.1007/s10620-012-2371-5.
- Belousova EA. *Jazvennyj kolit i bolezni Krona.* Moskva: Triada; 2002. 127 p. [In Russian].
- Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011 May;140(6):1785–94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.
- Polunin GE, Gjul'mamedov FI, Sedakov IE. *Hirurgicheskoe lechenie nespecificheskogo jazvennogo kolita i bolezni Krona.* Novyny meditsyny ta farmatsii. *Gastrojenterologija.* 2012;(407). [In Russian].
- Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, Schouten LJ, Odes S, Riis L, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut.* 2006 Apr;55(4):510–18. PMC1856169. doi: 10.1136/gut.2005.072793.
- Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ, Charabatю A. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *gastrointest. cancer res.* 2011 Mar–Apr;4(2):53–61. PMC3109885.
- Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):382–9. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.054.
- Dorofeev AJe, Zvjaginceva TD, Harchenko NV, editors. *Zabolevanija kishhechnika: Rukovodstvo dlja vrachej.* Horlivka: Vydavnytstvo Lihitar; 2010. 532 p. [In Russian].
- Kim J, Lee HS, Park SH, Yang SK, Ye BD, Yang DH, et al. Pathologic features of colorectal carcinomas associated with Crohn's disease in Korean population. *Pathol. Res. Pract.* 2017 Mar;213(3):250–5. doi: 10.1016/j.prp.2016.12.003
- Biancone L, Zuzzi S, Ranieri M, Petruzzello C, Calabrese E, Onali S, et al. Fistulizing pattern in Crohn's disease and pancolitis in ulcerative colitis are independent risk factors for cancer: a single-center cohort study. *J Crohns Colitis.* 2012 Jun;6(5):578–87. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.005.