

Полиневритический синдром при болезни Крона

Е.А.Руина¹, Е.В.Паршина², А.А.Смирнов¹,
С.В.Фомин², Е.А.Александрова²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, Нижний Новгород

²Областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород

В статье рассматриваются некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клинические проявления болезни Крона. Приведены данные по распространенности заболевания в мире и в России. Приводятся описания собственных наблюдений развития неврологической симптоматики, ее регресс на фоне раннего проведения иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: болезнь Крона, полиневритический синдром, синдром мальабсорбции.

Polyneuritic Syndrome in Crohn's Disease

E.A.Ruina¹, E.V.Parshina², A.A.Smirnov¹,
S.V.Fomin², E.A.Alexandrova²

¹Privolzhsky research medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod

²Regional Clinical Hospital named after N.A.Semashko, Nizhny Novgorod

The article discusses etiology, pathogenesis, and clinical manifestations of Crohn's disease. Data on the prevalence of the disease in the world and in Russia are given. Authors share observations concerning the development of neurological symptoms, as well as its regression against the background of early immunosuppressive therapy.

Keywords: Crohn's disease, polyneuritic syndrome, malabsorption syndrome.

Болезнь Крона (БК) – прогрессирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, которое может возникнуть на любом его уровне, начиная от ротовой полости и заканчивая анусом. Разнообразные кишечные и внекишечные проявления зависят от глубины, протяженности поражения и особенностей иммунных (системных) осложнений. Женщины заболевают несколько чаще, чем мужчины [1].

Распространенность. Заболеваемость БК имеет тенденцию к повышению, что особенно заметно в странах с высокоразвитой индустрией. В конце прошлого века показатели заболеваемости составляли от 0,7 до 14,6 на 100 тыс. населения в год, в настоящее время в США и Европе достигают 67,1–149 на 100 тыс. [2]. Результаты эпидемиологических наблю-

дений дают основания полагать, что в регионах Москвы, Санкт-Петербурга и других крупных городов России заболеваемость сопоставима с показателями США и Европы.

Этиология и патогенез БК окончательно не установлены. Особое внимание отводится концепции иммунопатогенеза, в соответствии с которой возникает аутоиммунная агрессия и происходит нарушение функционирования тканевой иммунной системы, ассоциированной с кишечником, так называемой GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). В норме эта система, с одной стороны, предотвращает проникновение потенциальных патологических агентов из кишечника и не препятствует проникновению из кишечника нормальных антигенов, а с другой стороны, обеспечивает контроль иммунного ответа периферической иммунной системы (селезенки, лимфатических узлов, костного мозга) против патологических антигенов, перорально попавших в кишечник [3].

При БК повышается местная выработка антител и обнаруживается сдвиг соотношения секреции IgA и IgG в сторону увеличения продукции последнего и супрессией IgA [3]. Повышение местной выработки антител опосредует эффекторные функции (активацию комплемента, клеточную цитотоксичность). Освобождение цитокинов и взаимодействие с Т-клетками приводит к активации В-лимфоцитов. Со стороны иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой, так называемой MALT (Mucosa-Associated Lymphatic Tissue), отмечается снижение или даже отсутствие пролиферативного ответа Т-клеток, что может служить подтверждением их региональной супрессии на уровне GALT [3]. Таким образом, воспаление сопровождается вовлечением в процесс различных компонентов иммунной системы слизистой оболочки кишки. В последнее время также активно обсуждается вопрос о роли васкулита в патогенезе данного заболевания. Доказанным провоцирующим фактором развития БК является курение (риск развития заболевания повышен в 1,8–4,2 раза).

Классификация. Европейским обществом по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) рекомендована Венская классификация БК (1998) с Монреальской модификацией (2005). Выделены варианты в зависимости от возраста больного, локализации процесса и фенотипа заболевания [4].

Степень тяжести (активность) БК оценивают в баллах (таблица). В течение 7 дней определяются: частота жидкого и кашеобразного стула; боли в животе; общее самочувствие; наличие внекишечных проявлений, свищей, анальной трещины, лихорадки выше 37,8°C; масса тела, прием антидиарейных препаратов; наличие инфильтрата в брюшной полости и уровень гематокрита.

Клинические критерии ремиссии совпадают с эндоскопическими лишь у 1/5 больных [6]. У остальных больных при колоноскопии (КФС) и илеоскопии наблюдаются признаки воспаления, поэтому для оценки надежности ремиссии и принятия решения об изменении лечебной тактики используют биомаркеры воспаления – С-реактивный белок, фекальный кальпротектин и лактоферритин. Эндоскопический контроль ремиссии оценивают с помощью конфокального лазерного эндомикроскопа, который дает возможность получить увеличенное изображение слизистой оболочки и ее сканограну на глубине до 250 мкм [5].

Патоморфология. Для БК характерно вовлечение в процесс всех слоев кишечной стенки, мозаичность поражения с формированием четких границ с неповрежденными сегментами кишки. Гистологическое

исследование показывает очаговую инфильтрацию нейтрофилами поверхностного эпителия с развитием абсцессов в криптах. Инфильтрация стенки кишки лимфоидными клетками настолько массивная, что делает рельеф кишки неровным, получившим название «булыжная мостовая». В инфильтрате образуются гранулемы вокруг гигантских клеток Лангханса макрофагального происхождения – характерный признак гранулематозного воспаления. В отличие от туберкулезных и других инфекционных гранулем в них отсутствуют очаги казеозного некроза.

Гранулемы при БК возникают в подслизистой основе, постепенно распространяются как в сторону слизистой оболочки, так и серозной оболочки кишки, вызывают сужение просвета и/или пенетрацию кишки с образованием свищей. Гранулемы обнаруживают, как правило, только в операционном материале, так как биоптаты, получаемые во время внутрипросветной эндоскопии, ограничиваются только слизистой оболочкой. При БК тонкой кишки в биоптатах также можно видеть признаки хронического повреждения слизистой оболочки, укорочение ворсинок, метаплазию эпителия, в частности клеток Панета, являющихся регуляторами кишечной микрофлоры.

Клиническая картина зависит от фенотипа и локализации БК.

Воспалительная (люминальная) форма долгое время ограничивается преимущественно подслизистой основой кишки. Длительное время протекает с неопределенными болями в животе и внекишечными манифестациями (эпизоды немотивированной лихорадки, боли в суставах, узловая эритема и др.). Диагноз может оставаться неустановленным много лет. При дебюте БК в детстве ребенок отстает в физическом развитии. Первыми клиническими проявлениями болезни служат лихорадка, увеличенная СОЭ, лейкоцитоз и другие симптомы воспалительного заболевания.

По мере распространения воспаления на слизистую, мышечную и серозную оболочки появляются хроническая диарея, кишечные кровотечения, приступообразные боли, свидетельствующие об изъязвлении и сужении пораженного сегмента кишки. Присоединяются симптомы мальабсорбции: анемия, гипопротейнемия, отеки и снижение массы тела, иногда развивается непроходимость кишечника. Поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки создает картину язвенной болезни, отличающейся множественностью язвенно-эрозивных поражений, резистентных к стандартной терапии. При локализации в аноректальной области образуются незаживающие трещины прямой кишки и парапроктиты.

Стенозирующая форма характеризуется симптомами непроходимости кишечника. В клинической картине преобладают приступообразные боли, чаще в правой подвздошной области, сопровождающиеся рвотой, вздутием живота, громким урчанием, переливанием с задержкой стула и газов. Появляется видимая на глаз перистальтика с периодически поднимающимися «валами». При пальпации живота иногда удается обнаружить инфильтрат в брюшной полости. Диагноз подтверждается при рентгенологическом исследовании или во время лапаротомии. Слизистая приобретает неровный рельеф, рубцовые изменения стенки приводят к сужению просвета кишки, развитию частичной и даже полной непроходимости кишечника.

Свищевая (экстралюминальная) форма отличается тяжелым течением, трансмуральным поражением

стенки кишки с формированием межкишечных сращений, абсцессов, межпетлевых слепых и наружных кишечных свищей.

Внекишечные проявления поражения встречаются у большинства пациентов с БК. Аутоиммунные системные реакции и генетические нарушения возникают приблизительно у 25% больных. Это артриты, васкулиты, аутоиммунный гепатит, эписклерит, афтозный стоматит, узловая эритема, гангренозная пиодермия. Генетически детерминированные нарушения, связанные с HLA-B27, вызывают анкилозирующий спондилит, сакроилеит, увеит, первичный склерозирующий холангит. Внекишечные проявления, обусловленные мальабсорбцией (остеопороз, мочекаменная и желчнокаменная болезни, анемия, нарушение свертывания крови, тромбозы и др.), энтеропатией с потерей белка и/или амилоидозом (гипопротейнемия, гипоальбуминемия, отеки), появляются у большинства больных еунитом и илеитом Крона.

Нарушения со стороны центральной и/или периферической нервной системы могут быть непосредственно или косвенно связаны с БК [3,6].

1. Симптомы поражения головного мозга могут быть проявлениями церебрального васкулита, артериального или венозного тромбоза, следствием нарушений реологических свойств крови (гиперкоагуляция и возрастание активности фибриногена).
2. Расстройства функционирования спинного мозга объясняются развитием синдрома мальабсорбции, который приводит к развитию недостаточности фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Это, в свою очередь, ведет к нарушению функционирования как спинномозговых, так и периферических нервов по типу полиневропатий.
3. Невропатии черепных нервов и/или спинномозговых корешков имеют различные проявления. Например, возможно развитие амблиопии, вызванной ишемией зрительного нерва, васкулитом, недостаточностью всасывания фолиевой кислоты и витамина В₁₂ или, возможно, аутоиммунной агрессией.
4. Аксональная дегенерация и демиелинизация периферических нервов может проявляться нарушением температурной чувствительности. В процесс может вовлекаться и вегетативная нервная система с нарушением вегетативной иннервации кишечника и автономной регуляции сердечной деятельности.
5. Депрессии, эмоциональная неустойчивость и, в особенно тяжелых случаях, развитие анорексии, тика и психосоциологической дезинтеграции описаны как вторичные или реактивные психологические состояния.

Представляем анализ клинического наблюдения

Пациентка К., 31 года, поступила в неврологическую клинику в июне 2018 г. Предъявляла жалобы на выраженную слабость в ногах, нарушение функции ходьбы, чувство жжения, больше в области стоп.

Семейный анамнез и анамнез жизни без особенностей. До 2015 г. наблюдалась по месту жительства по поводу хронического гастрита, Нр-неассоциированного, хронического холецистита, хронической железодефицитной анемии легкой степени. Заболела остро в апреле 2015 г., когда впервые внезапно появились боли в области эпигастрия, в правом подреберье, внизу живота, тошнота, изжога, горечь во рту, многократный жидкий стул до 7 раз в день с примесью слизи и крови. Диагноз болезни Крона

Индекс активности болезни Крона CDAI W.R. Best 1976 г.		
Показатель	Значение	Коэффициент
Жидкий или кашицеобразный стул	Количество раз суммируется за последние 7 дней	2
Боль в животе	Суммируются показатели за последние 7 дней. 0 – нет, 1 – слабые, 2 – редкие, 3 – интенсивные	5
Общее самочувствие	Суммируются показатели за последние 7 дней. 0 – хорошее, 1 – удовлетворительное, 2 – неудовлетворительное, – плохое, 4 – очень плохое	7
Другие проявления	А. Артрит или артралгия Б. Кожа или поражения рта (эритема, стоматит, пиодермия) В. Ирит или увеит Г. Анальные трещины, свищи, перианальные абсцессы Д. Другие внешние свищи Е. Лихорадка Суммируется количество	20
Использование закрепляющих препаратов: опиаты или ломитил	0 – нет, 1 – да	30
Воспалительный инфильтрат	0 – нет, 2 – сомнительный, 5 – определяется	10
Гематокрит	Показатель менее: 47% – у мужчин 42% – у женщин	6
Масса тела тела	$100 \times [1 - (\text{масса тела пациента} / \text{средняя масса тела})]$	1
Примечание. Индекс активности болезни Крона (ИАБК) менее 150 баллов – ремиссия, 150–220 баллов – легкая, 220–450 баллов – умеренная, более 450 баллов – высокая активность.		

был выставлен на основании диагностической лапароскопии, выявлен инфильтрационный участок терминального отдела тонкой кишки до 50 см, резко отечный, ригидный, инъецированный. Отек распространялся на брызжейку и брюшину.

Проводилось лечение преднизолоном 1 мг/кг, азатиоприном по 50 мг 3 раза день, месалазин 500 мг 3 раза в день с выраженным положительным эффектом в течение двух лет, активность заболевания отсутствовала. В конце 2017 г. прекратила прием поддерживающей терапии месалазина из-за отсутствия препарата.

Ухудшение состояния в виде усиления болей в животе, частого неоформленного стула, появления слабости в ногах при подъеме в лестницу с февраля 2018 г. Проводилась иммуносупрессивная терапия метотрексатом в дозе 2,5 мг в неделю. В связи с отсутствием эффекта был назначен метилпреднизолон 500 мг внутривенно с последующим приемом внутрь в дозе 40 мг. Отмечалось клиническое улучшение и снижение воспалительных показателей крови (СРБ, реактивного тромбоцитоза), стул 1–2 раза в день, оформленный. Несмотря на улучшение состояния со стороны пищеварительной системы, неврологическая симптоматика продолжала прогрессировать. Нарастал нижний вялый парапарез, появилось жжение и стягивающие боли в стопах и голенях, также возникло онемение в руках, неловкость при выполнении мелких движений руками. В марте 2018 г. передвигалась с односторонней поддержкой, с апреля 2018 г. могла передвигаться только в кресле-каталке.

При фиброколоноскопии выявились рубцово-язвенные изменения в повздошной, слепой и нисходящем отделе толстой кишки. Ввиду выраженных эндоскопических изменений в кишечнике и прогрессирующих неврологических нарушений пациентке был назначен курс терапии моноклональным анти телом – инфликсимабом – ингибитором фактора некроза опухоли-альфа.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение выявлялся полиневритический синдром в виде резко выраженного симметричного вялого нижнего парапареза с невозможностью ходьбы, снижение силы в разгибателях стоп до 1 балла, сгибателях голени – 3 балла, сгибателях бедра – 3–4 балла, гиперестезия в области стоп и голеней, снижение вибрационной чувствительности. Патологии со стороны верхних

конечностей и черепных нервов не отмечалось. Выявлена периферическая вегетативная недостаточность в виде ортостатических реакций и фиксированной тахикардии. Потеря массы тела с 60 кг до 44 кг за последний год.

Данные дополнительных методов исследования: в общем анализе крови: легкая анемия гемоглобин – 112,0 г/л, эритроциты – $3,85 \times 10^9$ /л, лейкоциты – $6,68 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 451×10^9 /л, СОЭ – 8 мм/ч. В моче определялась протеинурия – 0,1 г/л, лейкоцитурия – 25,0 кл/мкл, эритроцитурия – 18,0 кл/мкл, RW, аHCV, HBsAg, АТ к ВИЧ – отрицательно. Биохимический анализ крови: АлАТ – 63 Е/л, АсАТ – 37 Е/л, билирубин общий – 15,0 мкмоль/л, показатели общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в крови в пределах нормы. С-реактивный белок – 8,4 мг/л. Копрологическое исследование: стул оформленный, мягкий, коричневый, мышечные волокна переваренные – умеренное количество, мышечные волокна непереваренные – единичные в редких п/зр, перевариваемая клетчатка – большое количество, крахмал внутриклеточный – большое количество, иодофильные бактерии – умеренно, лейкоциты – не обнаружены, эритроциты – не обнаружены: эпителий – скопления до 10–15–20, без особенностей; простейшие – не обнаружены; яйца глистов – не обнаружены, кандиды – непочкующиеся дрожжевые клетки в большом количестве.

УЗИ органов брюшной полости: признаки хронического бескаменного холецистита. Деформация желчного пузыря. Метеоризм.

Фиброгастродуоденоскопия: дуоденит.

Фиброколоноскопия (под наркозом): аппарат проведен до слепой кишки и на 8 см в подвздошную. Просвет тонкой кишки деформирован, на 10 см несколько сужен, в области сужения рубцовые изменения и средне-глубокая язва 4 мм под белым фибрином, биопсия из области язвы. Слизистая тонкой кишки бледно-розовая, зернистая. На 5 см псевдополип – 6 мм, биопсия прицельно затрудена. Баугиниевая заслонка зияет. В области купола слепой кишки деформированные утолщенные складки, нельзя исключить наличие язв между ними. При биопсии из складки – повышенная кровоточивость. Тонус толстой кишки сохранен. Гаустрация равномерная. Просвет кишки не деформирован. Слизистая кишки на-

сыщенно-розовая, сосудистый рисунок прослеживается. В нисходящей части толстой кишки, ближе к селезеночному изгибу продольно расположенная неглубокая язва с отечной рыхлой слизистой вокруг – биопсия. Заключение: болезнь Крона, язвенная стадия с локализацией в подвздошной и толстой кишках.

Цитологическое исследование биоптата из деформированных складок слепой кишки: на фоне межклеточного вещества, тяжелой фибрина, слизи – нейтрофильные лейкоциты и скопления клеток кишечного эпителия, без атипии.

ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 120 в минуту. Нормальная ЭОС. Умеренные изменения миокарда верхнебоковых отделов и нижней стенки.

ЭНМГ: значительно выраженная невропатия по аксональному типу малоберцового и бедренных нервов, незначительно выраженная икроножных нервов, что может быть при моторно-сенсорной полиневропатии с ног по аксональному типу.

Клинический диагноз: Болезнь Крона хронического рецидивирующего течения, гормонорезистентная форма, язвенная стадия с локализацией в подвздошной и толстой кишках, средней степени тяжести, фаза обострения. Хроническая дизиммунная моторно-сенсорная аксональная полиневропатия с резко выраженным вялым нижним парапарезом, нарушением функции ходьбы, умеренным болевым синдромом. Дисбактериоз III ст. Анемия легкой степени. Хронический бескаменный холецистит. Хронический гастродуоденит.

Получала курс консервативного лечения: инфликсимаб 5 мг/кг капельно в/в по общепринятой схеме 0–2–6–8 нед, преднизолон 120 мг 14 дней с переходом на поддерживающую дозу 24 мг метилпреднизолона, препараты тиоктовой кислоты, витамин В₁₂ 1000 мг, ипидакрин 20 мг 3 раза, карбамазепин 200 мг 1 раз.

На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение выраженности невропатического болевого синдрома, увеличение силы в ногах до 4 баллов, стала самостоятельно передвигаться в пределах отделения. Восстановилась глубокая чувствительность.

По данным ЭНМГ в динамике – срединные и большеберцовые нервы в норме, умеренно выраженная невропатия по аксональному типу малоберцовых и бедренных нервов, что может быть при моторно-сенсорной полиневропатии с ног по аксональному типу. По сравнению с 31.05.2018 – положительная динамика.

Таким образом, представленный клинический случай является примером вторичной дизиммунной полиневропатии при БК. В ходе дифференциальной диагностики полиневритического синдрома в первую очередь были исключены известные факторы риска, такие как дефицит витамина В₁₂, токсическое влияние иммуносупрессоров.

Точная частота неврологических осложнений при БК неизвестна, в публикациях приводятся данные от 0,2 до 35,7%, преобладает поражение периферических нервов [2].

В литературе приводятся сведения о развитии неврологической симптоматики в период, предшествующий БК, во время дебюта, периода болезни и после воздействия анти-ФНО-препаратами [3]. Обычно нет соответствия между развитием полиневропатии и синдромом мальабсорбции, что может указывать на аутоиммунный генез поражения периферических нервов. При БК описаны различные варианты: острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, сенсорная полиневропатия, множественная мононевропатия, плечевая плексопатия, краниальная невропатия. Почти у половины пациентов с БК отмечаются проявления вегетативной полиневропатии.

Особенностью данного клинического случая является присоединение неврологических осложнений в виде выраженной моторно-сенсорно-вегетативной полиневропатии, которая возникла на фоне рецидива БК. Полиневропатия носила исключительно аксональный характер с поражением нервов нижних конечностей при сохранности функции рук. Отсутствовала прямая взаимосвязь между прогрессированием неврологических симптомов и тяжестью кишечных проявлений болезни Крона. Регресс полиневропатии был достигнут в первую очередь лечением основного заболевания специфическим препаратом инфликсимабом в сочетании с глюкокортикоидами, а также назначением витаминов группы В и карбамазепина.

Литература

1. Парфенов А.И. Болезнь Крона: к 80-летию описания. Терапевтический архив. – 2013. – № 85 (8). – С. 35–42 / Parfenov A.I. Crohn's Disease: to the 80th anniversary of the description. Therapeutic archive. 2013; 85 (8): 35–42. [in Russian]
2. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis - From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Baumgart DC, ed. New York: Springer 2012.
3. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. Surg Clin North Am. 2007; 87: 673–680.
4. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W., et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis. 2010; 4: 63–101.
5. Evans P.E., Pardi D.S. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: focus on the musculoskeletal, dermatologic, and ocular manifestations. Med Gen Med 2007; 9: 55.
6. Gondim F.A., Brannagan T.H. 3rd, Sander H.W., et al. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. Brain. 2005; 128: 867–879.

Сведения об авторах:

Руина Екатерина Андреевна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород

Паршина Елена Валерьевна – к.м.н., врач высшей категории, заведующая 2-м неврологическим отделением ГБУЗ НО «Областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород

Смирнов Александр Арсеньевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород

Фомин Сергей Владимирович – ординатор неврологического отделения ГБУЗ НО «Областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород

Александрова Екатерина Александровна – к.м.н., врач высшей категории, невролог кабинета экстрапиримидных расстройств ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко», Нижний Новгород