



**Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина”
Катедра “Вътрешни болести”
УНС „Гастроентерология, хепатология и хранене”**

д-р Августина Чавдарова Георгиева

**ОЦЕНКА КЛИНИЧНАТА АКТИВНОСТ НА
БОЛЕСТТА НА КРОН**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен
„доктор“

Научна специалност: „Гастроентерология“

Научен ръководител:

Проф. д-р Искрен Коцев, дмн

Официални рецензенти:

Проф. д-р Симеон Стойнов, д.м.н.

Доц. д-р Иванка Маринова, д.м

Варна 2018 г.

Дисертационният труд съдържа 279 стандартни страници и е онагледен с 70 таблици и 95 фигури. Приложения – 6. Литературната справка включва 446 литературни източника, от които 34 на кирилица и 412 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Катедрата по Вътрешни болести при МУ ”Проф. Д-р Параскев Стоянов” – Варна на 30.03.2018 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на..... от часа в.....на открито заседание на Научното жури.

Съдържание

Увод	7
Цел и задачи	8
Материал и методи	9
Резултати и обсъждане	12
Заключение	109
Изводи	110
Приноси	111
Публикации, свързани с дисертационния труд	112
Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд	112

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БК	Болест на Крон
ГИТ	Гастроинтестинален тракт
ДНК	Дезоксирибонуклеинова киселина
ЕИП	Екстраинтестинални прояви
ИП	Интестинални прояви
КЖ	Качество на живот
КС	Кортикостероиди
МК	Микроскопски колит
МРИ	Магнитно резонансно изследване
НСПВС	Нестероидни противовъзпалителни средства
ПСХ	Първичен склерозиращ холангит
РНК	Рибонуклеинова киселина
рДНК	Рибозомна Дезоксирибонуклеинова киселина
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите
ФГДС	Фиброгастродуоденоскопия
ФКП	Фекален калпротектин
ФКС	Фиброколоноскопия
ЯК	Язвен колит
16S SAMP1	Ген
5-ASA	5-аминосалицилати
6-МР	6-меркаптупурин
α1AT	Alpha-1-antitrypsin /Алфа -1-антитрипсин
ACD	Anemia of chronic disease/ Анемия при хронично заболяване
AIEC	Adherent-invasive Escherichia coli
AMP	Anti-microbial peptide/ Антимикробен пептид
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies / Анти неутрофилоцитоплазмени антитела
APCs	Antigen-presenting cell / Антиген-представящи клетки
aPTT	Activated partial thromboplastin time /Активирано парциално тромбoplastино време
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies / Анти Saccharomyces Cerevisiae антитела
ATG16L1	Autophagy-related 16-like 1 gene
AZA	Азатиоприн
BP	Body pain/ Интензивност на телесната болка
CARD15	Caspase recruitment domain family, member 15 (formerly NOD2)
CB1	Cannabinoid receptor type 1
CBir1	Bacterial flagellin/ Ентеричен бактериален флагелин
CD14	Cluster of differentiation 14, human gene
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CEACAM6	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (non-specific cross-reacting antigen)
CEUS	Contrast-enhanced ultrasound
CRP	C-reactive protein/ C-реактивен протеин
CUZD1	Protein Coding gene
DLG5	Discs large homolog 5 (Drosophila)

ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation/ Европейска Крон Колит организация
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EQ-5D	EQ-5D Health Questionnaire
ER	Ендоплазматичен ретикулум/ Endoplasmic reticulum
FDA	Food and Drug Administration (USA)/ Администрация по храните и лекарствата в САЩ
GAB	Goblet Cells Antibodies/ Гоблетни антитела
GH	General Health/ Общо състояние на здравето
GP2	Glycoprotein 2
HLA	Human leukocyte antigen complex
IBD	Inflammatory bowel diseases / Възпалителни заболявания на червата
INDAA	Inflammatory bowel disease associated arthropathy/ IBD асоциирана артропатия
IBDQ	Inflammatory bowel disease questionnaire Въпросник за оценка качеството на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата
IBS	Irritable bowel syndrome / Синдром на раздразненото черво
ICAM1	Intercellular cell adhesion molecule
ICOS	Inducible T-cell COStimulator
IDA	Iron deficiency anemia/ Желязодефицитна анемия
IgG	Immunoglobulin G/ Имунoglobулин G
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
IL	Interleukin / Интерлевкин
ILC	Innate lymphoid cell/ Вродени лимфоидни клетки
INF α/ β	Interferon α / β / Интерферон α / β
ING	Inhibitor of growth
MAP	Mycobacterium avium paratuberculosis
MAMPs	Microbe associated molecular patterns/ Микробни свързани молекули структури
MDP	Muramyl dipeptide/ Мурамилдипептид
MDR1	Multidrug resistance 1
MeH	Mental Health/ Психично здраве
MyD88	Myeloid differentiation primary response protein 88
NFκB	Nuclear factor kappa-B/ Ядрен фактор капа- B
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2
OCTN	Organic Cation Transporters
PAB	Поликлонални задстомашни антитела
pANCA	Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies Перинуклеарно антинеутрофилните цитоплазмични антитела
PC	Plasma cell
PCR	Polymerase chain reaction/ Верижно- полимеразна реакция
PF	Physical Functioning/ Физическа дейност
PPARγ	Peroxisome proliferative-activated receptor gamma
PRR	Pattern recognition receptor
PSA	Polysaccharide A/ Полизахарид А
PT	Протронбиново време
RE	Role-emotional/Ролево функциониране, дължимо на емоционалното състояние
RF	Ревматоиден фактор
RFIPС	Rating form of inflammatory bowel disease patient concerns
RP	Role-Physical Functioning/ Работа
SF-36	SF-36 Health Status survey
SFB	Segmental filamentous bacteria

SLC22A4	solute carrier family 22 (organic cation transporter), members 4 and 5 (formerly OCTN1 and
SLC22A5	OCTN2)
SNP	Single-nucleotide polymorphism/ Единичен нуклеотиден полиморфизъм
SSP	Salazopyrine/ Салазопирин
TGFb	Transforming growth factor-beta
TGN	Thioguanine nucleotide/ Тиогуанин нуклеотид
Th 1	T-helper lymphocytes 1
Th 17	T- helper 17
TIMP	Tissue inhibitor metalloproteinases/ Тъканни-инхибитори на матриксните протеинази
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TPMT	Thiopurine methyltransferase/ Тиопурин метил трасфераза
TSF	Transferrin saturation/ Трансферинова сатурация
UPR	Unfolded protein response
VAS	Visual analogue scale/ Визуално аналогова скала
VT	Vitality/ Жизнена активност

УВОД

Повече от 80 години след първоначалното ѝ описание, болестта на Крон (БК), остава сериозно предизвикателство за диагностика и лечение от медицинските специалисти. Въпреки че през последните години научната общност извървява дълъг път, все още има много неизвестни.

Наблюдава се световна тенденция за увеличаване на честотата на възпалителните заболявания на червата, особено в индустриализираните страни. Болестността на язвеният колит (ЯК) е около 160/100 000 души население, а на БК - 50/100 000 души население. По-голяма е честотата в страните на Северозападна Европа и по-малка на юг от Алпите. От края на 1950 г. до сега в Европа се наблюдава петкратно нарастване на новопоявилите се случаи с БК. По данни на Европейското колаборативно проучване в Южна Европа се установява заболяемост от 3.9/100000 с БК, а в Северна Европа - 7.0/100 000. За ЯК в Южна Европа ежегодно се установява заболяемост от 8.7 до 10.7/100000 души население, а в Северна Европа- 11.8/100000 души население. [4, 8]

За България липсват точни данни за честотата на двете заболявания. Въз основа на досегашните проучвания се наблюдава тенденция за нарастване честотата на БК при относително запазена честота на ЯК.

През годините се разработват нови и по-ефективни лекарства за лечението на болестта на Крон, но етиологията и патогенезата на заболяването все още крие някои неясноти, които в определени случаи водят до прогресиране на болестта и невъзможността за контролирането ѝ.

Значителни промени се наблюдават и в медицинският и хирургичен подход при лечението на БК. Ефективно се прилагат поддържащи терапии, след постигане на ремисия, които сега са част от терапевтичните протоколи с приемливи дългосрочни странични ефекти. Същото важи и за хирургичното лечение. Множеството операции в живота на тези пациенти, сега са изключение и се засилва стремежа да бъдат избегнати. Тази тенденция към подобряване на грижите за пациентите с БК ще продължи с разработването на нови терапевтични средства.

Болестта на Крон е хронично, прогресиращо и потенциално инвалидизиращо заболяване. Пациентите с това заболяване се нуждаят от продължително лечение с чести нежелани реакции, необходимостта от операция и хоспитализации. Поради това пациентите с БК отчитат по-ниско качество на живота в сравнение със здрави индивиди. Свързаното със здравето качество на живот представлява функционален ефект на болестта и нейното последващо лечение, както се възприема от страна на пациента. То обхваща различни измерения на живота, включително физическо функциониране, психосоциалното функциониране, ролево функциониране, психично здраве и общи възприятия за здравето. Качеството на живот (КЖ) се определя от различни фактори: социално-демографски, клинични, психологически и такива, свързани с лечението. Въпреки, че активността на заболяването е важна детерминанта

за КЖ при БК, дори асимптоматични пациенти показват по-ниско КЖ, което предполага влиянието и на други фактори. Цялостно разбиране на споменатите аспекти от болестта, които определят КЖ при пациентите с БК може да улесни специалистите при вземането на клинични решения, да определят рисковите групи и да позволят изготвянето на по-точна прогноза за състоянието на пациентите. [5, 13, 14]

Сложният характер на заболяването и влиянието върху здравето и качеството на живот налага лечението на пациентите с БК да се извършва от мултидисциплинарен екип, който включва гастроентеролози, хирурзи, рентгенолози, патохистолози, психолози, диетолози и педиатри, като всички заедно работят за нуждите на конкретния пациент. Концепцията за персонализирана медицина напълно се отнася за тази група пациенти. [4, 10, 15]

Цел и задачи на дисертационния труд

Цел

Цел на настоящата теоретична разработка е да се извърши съвременна клинична оценка на диагностиката, проследяването на клиничния ход, активността и терапевтичните възможности при пациенти с болестта на Крон.

Задачи

1. Анализ на пациенти с БК при дебют на заболяването;
2. Проследяване на клиничния ход, проведената терапия и ефекта от нея при пациенти с БК;
3. Оценка на прогностичните фактори за прогресиране и развитие на тежка болест;
4. Оценка на риска от усложнения при прогресиране на заболяването;
5. Оценка на качеството на живот и трудоспособност на пациентите с БК;
6. Оценка на рисковите фактори при пациенти с БК, оказващи влияние върху качеството им на живот;
7. Създаване на алгоритъм за проследяване и лечение на пациентите с БК и за специални ситуации при скрининг;
8. Създаване на алгоритъм за ранна диагностика и снижаване на риска от прогресиране на заболяването.

Хипотези:

- Съвременният подход при диагностиката и лечението на пациентите с БК изисква използването на различни инструменти за оценка и динамично наблюдение на постигнатия отговор, за да се предотвратят усложнения и промяна в качеството на живот.
- Динамичният ход на болестта и комплексните задачи, които поставя наблюдението на тези пациенти, предполага създаването и внедряването в практиката на

алгоритми за ранна диагностика, проследяване и снижаване на риска от прогресиране на заболяването, които да допринесат за подобряване качеството на живот при тези пациенти.

Материал и методи

Предмет на изследване - оценката на диагностиката, проследяването на клиничния ход и терапевтичните възможности при пациенти с БК.

Обект на изследване са общо 140 последователни пациента с болест на Крон, преминали през Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина” – гр. Варна за периода юли 2011 – юли 2017 г.

Пациентите са разгледани по пол и възраст, активност на болестта и прилагано лечение. Всички пациенти са проследени при различни терапевтични режими, според клиничния, ендоскопски и морфологичен отговор.

Конкретни проучвания - за постигане на научноизследователските цели и за решаване на предварително формулираните задачи бяха проучени и анализирани клиничните данните на пациентите с БК преди, по време и след хоспитализация. При всички пациенти е използван стандартният клиничен подход: снемане на подробна анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, физикален преглед, абдоминална ехография, илеоколоноскопия, хистоморфологично изследване. Направен е ДНК анализ на генетични полиморфизми, които определят отговора към кортикостероиди, азатиоприн и оценка качеството на живот, чрез различни въпросници.

Провеждане и организация на проучването

- Период на проучването юли 2011 – юли 2017 г.;
- Проучването се реализира във УМБАЛ “Св. Марина” - гр. Варна.
- След обработка на резултатите и определяне на акцентите е проведено същинското изследване чрез обработката на данните с пакет за математическо-статистическа обработка SPSS v 20.0. в периода август 2017 – октомври 2017 г.

Методи, приложени за реализирането на целта и задачите на изследването:

1. Клинико-лабораторни изследвания в Медико-диагностичните лаборатории към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна:

- Хематологични
- Биохимични
- Серологични
- Имунологични
- Микробиологични
- Вирусологични

2. Ендоскопски изследвания - При всички пациенти, постъпили в Клиниката със съмнение за IBD или с поставена диагноза, при предшестващи хоспитализации, в зависимост от състоянието, илеофиброколоноскопия бе извършвана без подготовка или след очистителни клизми, или след подготовка с препарати на базата на полиетилен гликол в деня преди изследването в съчетание с прием на адекватно количество течности без прием на храна. Илеоколоноскопията бе осъществявана с колоноскоп Olympus CF-H 180 AL Exera II с оглед на всички достъпни отдели на дебелото черво и последващо описание в ендоскопски фиш на установените промени. Извършена бе и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с оглед на горните отдели на ГИТ, осъществена с гастроскоп Olympus CF-H 180 AL Exera II и последващо описание на установените промени в ендоскопски фиш.

3. Хистоморфологични изследвания - При всички пациенти, които са претърпели ФКС/ФДГС в стадий на откриване на заболяването, клинична ремисия или активност, се взимат от 3 до 4 биопсии от всеки отдел на дебелото, тънкото черво и горните отдели на ГИТ. Изследванията се извършват в Клиниката по обща и клинична патология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Поставят се в отделни контейнерчета с формалин. Биопсичният материал се включва в парафиново блокче, нарязва се с микротом. Препарати се оцветяват стандартно с хематоксилин- еозин- ХЕ или по Giemsa. В така получените хистологични препарати се преценява наличието на възпалителни промени, характерни за БК или неспецифични изменения.

4. Образни изследвания, извършени в Клиниката по образна диагностика и Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна

- Абдоминална ехография
- Рентгено-контрастно изследване на ГИТ
- КТ
- КТ – ентерография
- КТ– фистулография
- МРИ – магнитно резонансно изследване на абдомен, малък таз, MRCP

5. Изследване на генетични полиморфизми, които определят отговора към КС – Лаборатория по медицинска генетика към УМБАЛ “Св. Марина” - Варна

6. Изследване на генетични полиморфизми. Които определят отговора към AZA - Лаборатория по медицинска генетика към УМБАЛ “Св. Марина” - Варна

7. Оценка качеството на живот, работоспособност и здравословно състояние

7.1. Въпросник за оценка качеството на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата (IBDQ) - IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) е

въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с възпалителни заболявания на червата, който е съставен от 32 въпроса, разпределени в четири подкатегории:

Табл. 1. Субскали на IBDQ

IBDQ субскали	Брой въпроси	Номер на въпроса
Емоционално състояние	12	3, 7, 11, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 30, 31, 32
Въпроси, засягащи заболяването	10	1, 5, 9, 13, 17, 20, 22, 24, 26, 29
Въпроси, засягащи социални аспекти от живота	5	4, 8, 12, 16, 28
Системни (общи) въпроси	5	2, 6, 10, 14, 18

За оценка се използва седем степенна Ликертова скала, като 1 е най – лошо качество, а 7 е най – добро качество. Общата оценка от въпросника варира от 32 до 224, като при общ резултат над 170 се приема, че пациентът е в ремисия.

7.2. Кратък въпросник за проучване на здравословното състояние (SF – 36) - SF-36 Health Status Survey (SF-36) представлява неспецифичен въпросник за оценка на качеството на живот (КЖ).

Въпросникът включва 36 въпроса, които са групирани в осем области:

- физическо състояние,
- работа (ролева дейност),
- телесна болка,
- общо здраве,
- жизнеспособност,
- социални функции,
- емоционално състояние и психическо здраве.

Оценката на всяка област варира между 0 и 100. Като 100 представлява пълно здраве (Приложение 4).

7.3. Стандартизиран въпросник за изследване на здравословното състояние – качество на живот в 5 въпроса (EQ-5D) - EQ-5D е стандартизиран въпросник за изследване на здравословното състояние. Този въпросник е приложен за широк кръг от заболявания и използваните лечения, включително и при БК и ЯК. Той осигурява прост описателен профил с една единствена стойност на индекса на здравословното състояние. Въпросникът е предназначен предимно за самостоятелно попълване от анкетираните и е идеално пригоден за използване при проучвания тип анкета или под формата на интервю. Използването му е лесно, като се попълва само за няколко минути.

Въпросникът изследва пет области с три величини за измерване – без проблеми, някои трудности и изключително трудно.

Анкетираният е помолен да посочи неговото здравословно състояние чрез отбелязване на твърдението, което отговаря за конкретната област.

Крайният резултат се отбелязва на визуално – аналогова скала, където 100 е най – добро здравословно състояние, а 0 е най – лошо.

Тази информация може да се използва като количествена мярка за здравословното състояние на анкетирания.

8. Използвани класификации и индекси за оценка

8.1. Монреалска класификация

8.2. Виенска класификация

8.3. CDAI

3.5.9. Статистически методи – за анализ и интерпретация на експерименталните данни с оглед разкриване същността на наблюдаваните явления и взаимозависимостите им, обект на настоящия дисертационен труд:

- Дисперсионен анализ (ANOVA) за проверка на хипотези за равенство между повече от две средни;
- Вариационен анализ за представяне на статистическото разсейване между случаите в изследваната съвкупност по разновидности на даден признак;
- Корелационен анализ за изучаване на коефициенти (корелации) между променливи;
- Сравнителен анализ (оценка на хипотези) – статистическо сравнение на резултатите, за да се представи разликата между изследваните групи от признаци;
- Графичен и табличен метод за изобразяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане

1. Анализ на пациенти с БК при дебют на заболяването

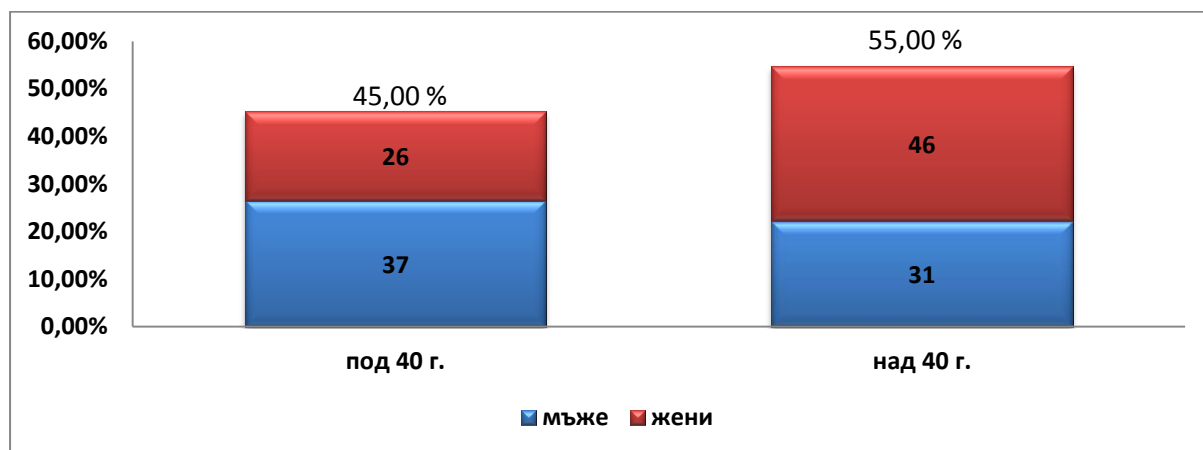
Изследвани са 140 пациента с различна активност на БК в периоди на релапс и ремисия, постъпили в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и наблюдавани от юли 2011 до юли 2017 вкл. От тези лица 48,60 % (68) са мъже и 51,40 % (72) – жени на средна възраст към момента на наблюдение 43,8 г. \pm 13,5 г., като минималната възраст е 18 г., а максималната 82 г. (табл. 2) Съотношението между мъже:жени в нашата извадка е 1:1,06. Пенчев описва подобни резултати на средна възраст и съотношение мъже:жени при пациенти с БК. [18] Резултатите от анализа показват, че разпространението на БК е по-често при жените (OR = 2,06 (1,05 – 4,07)), като подобни резултати се съобщават и от Karppelma [117] (OR=1,18 (1,14-1,23)). Подобни резултати за превалиране на женския пол се съобщават в различни изследвания проведени в Япония, Китай, Северна Америка, Швеция и Северна Франция [63]. В други изследвания, като например проучването в Кайро се съобщава за превес на мъжете, като съотношението е 2,6:1 [120] и Тунис [271]. През 2012 г.

Siddique и съавтори доказват, че честотата при мъжете и жените е еднаква в Кувейт. [338]

Табл. 2. Социо-демографска характеристика

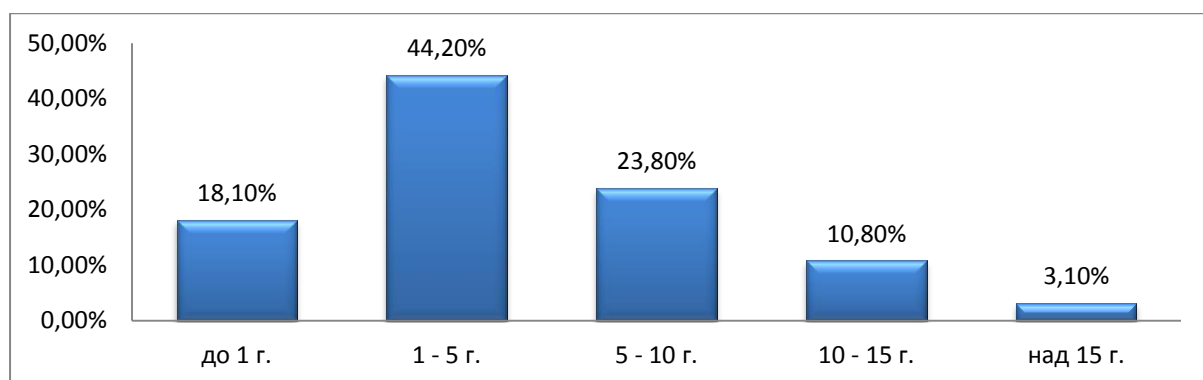
Показател		N / %
Възраст N = 140	Ср. възраст	43,8 г. ± 13,5 г.
	< 17 г.	-
	17 – 40 г.	63/ 45,00 %
	> 40 г.	77/ 55,00 %
Пол N = 140	Мъже	68/ 48,60 %
	Жени	72/ 51,40 %
Етническа принадлежност N= 98	Българска	55/ 56,10 %
	Турска	35/ 25,00 %
	Ромска	7/ 7,10 %
	Друга	1/ 1,10 %
Образование N = 77	Без образование	-
	Начално	-
	Основно	21/ 27,30 %
	Средно	43/ 55,80 %
	Полувисше	-
	Висше	13/ 16,90 %
Семейно положение N = 78	Несемеен/а	21/ 26,90 %
	Семеен/а	36/ 46,20 %
	Съжителство без брак	15/ 19,20%
	Разведен/а	4/ 5,10 %
	Вдовец/а	2/ 2,60 %
Местоживеене N = 139	Град	100/ 71,90 %
	Село	39/ 28,10 %
Географски район N = 139	Равнина	78/ 55,70 %
	Море	59/ 42,40 %
	Планина	2/ 1,40 %
Заетост N = 79	Безработен	6/ 7,60 %
	Работещ на половин работен ден	2/ 2,50 %
	Работещ на пълен работен ден	37/ 46,80 %
	Почасова работа	2/ 2,50 %
	Домакия	2/ 2,50 %
	Учащ	2/ 2,50 %
	Пенсионер по възраст	8/ 10,20 %
	Пенсионер по болест	20/ 25,30 %
	Икономически статус (доходи в семейството) N = 77	Нисък (до 420 лв.)
Среден (до 900 лв.)	20/ 26,00 %	
Висок (над 900 лв.)	11/ 14,30 %	
ТЕЛК N = 76	Не	23/ 30,30 %
	Да, свързан с БК	51/ 67,10 %
	Да, свързан с друго заболяване	2/ 2,60 %
Работа N = 33	С преобладаващ умствен труд	10/ 30,30 %
	С преобладаващ физически труд	18/ 54,50 %
	Комбинация от двете	3/ 9,10 %
	С промяна във връзка с БК	2/ 6,10 %

Средната възраст при поставяне на диагнозата БК е 37,0 г. \pm 13,2 г., като разпределението според пола и възрастта е представено на фиг. 1. На фиг. 1 ясно се вижда, че има сигнификантна разлика относно възрастта и пола при пациентите с БК ($p < 0,05$), като в групата под 40 г. преобладават мъжете докато в тази над 40 г. се наблюдава значителен превес на жените. От гледна точка на средната възраст на поставяне на диагнозата в научната литература резултатите варират от 29,5 г. до 45 г. [239, 241]



Фиг. 1. Разпределение по пол и възраст по време на поставяне на диагнозата БК

Средната продължителност на заболяването сред пациентите с БК е 69,4 м. \pm 69,8 м. или 5 години и 7 месеца. Анализът на резултатите относно давността на БК показва, че най – голям е процентът на пациентите с давност от 1 до 5 г. (44,20 %), последван от интервала между 5 – 10 г. (23,80 %) (фиг. 2). Може да се каже, че преобладават пациенти с давност на заболяването до 5 г.

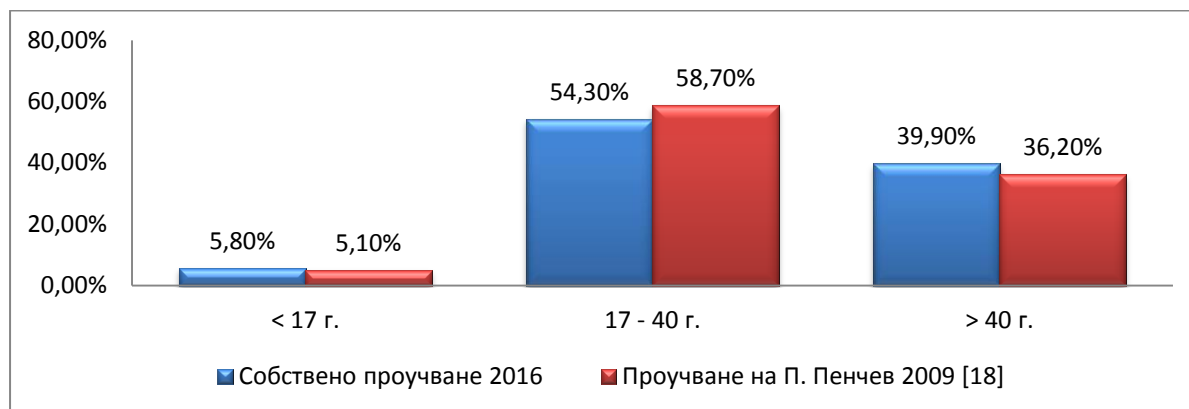


Фиг. 2. Давност на БК

Резултатите от нашето проучване се доближават до тези, съобщени от Brant и съавтори, които са намерили средна продължителност на заболяването 5,5 г. [63]. Други автори са съобщили за средна давност на БК – 78 мес. (6,5 г.) [117]

Средната възраст на поставяне на диагнозата е 37,9 г. \pm 13,2 г., като минималната е 15 г., а максималната е 72 г. Според критериите на Монреалската класификация при повече от изследваните пациенти (54,30 %) диагнозата е поставена във възрастовият интервал 17 – 40 г. (фиг. 3)

Резултатите от нашето изследване са съпоставими с тези на П. Пенчев съобщени през 2009 г. [18], който е изследвал пациенти с БК за период от 18 г. Както се вижда от фиг. 3 въпреки времевия интервал, не се наблюдава съществена разлика в средната възраст на поставяне на диагнозата БК.



Фиг. 3. Разпределение на пациентите с БК според критериите за възраст в Монреалската класификация при поставяне на диагнозата

Средната възраст на появата на оплаквания е 35,7 г. \pm 13,0 г., като минималната е 15 г., а максималната е 72 г. Според разпределението на пациентите по Монреалската класификация се вижда, че отново няма съществена разлика между нашите резултати и тези на П. Пенчев. (фиг. 4)



Фиг. 4. Разпределение на пациентите с БК според критериите за възраст в Монреалската класификация – начало на оплакванията

Значителната част от изследваните пациенти са със средно образование (55,80 %), следвани от тези с основно (27,30 %). Висше образование имат по-малко от 1/5 от извадката. Нашите данни напълно кореспондират с тези на чуждестранните изследователи като например Delmondesa и съавтори, които съобщават, че има превес на лицата с БК със средно - 23 (58%) и начално образование - 24 (53%), в сравнение с висшистите. [118]

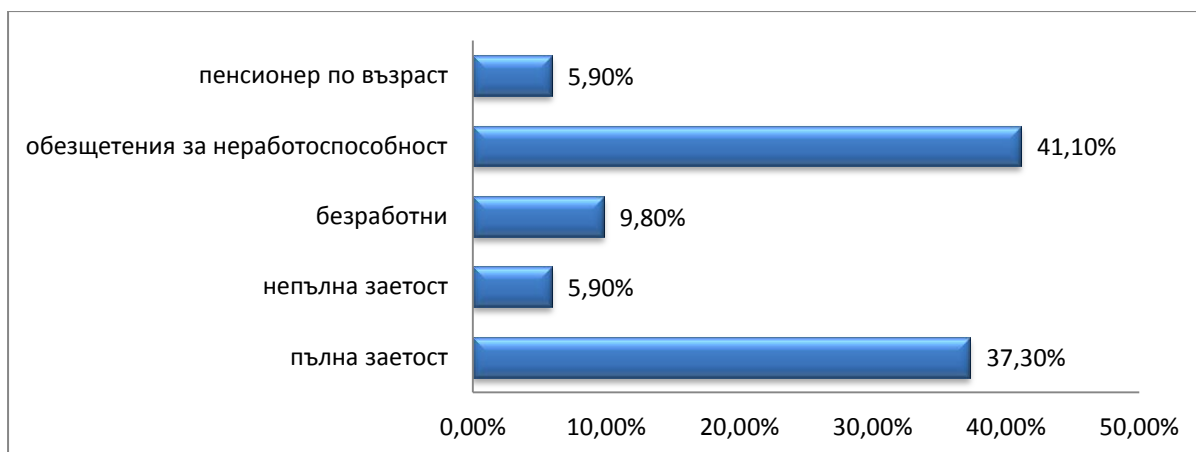
Основната част от пациентите с БК в нашата извадка са семейни или съжителстват на семейни начала (65,40 %). В литературата не бяха намерени доказателства за влиянието на заболяването върху семейното положение на пациентите с БК.

Въпреки, че 46,80 % от пациентите с БК работят на пълен работен ден, над половината от изследваните попадат в групата на пациентите с нисък икономически статус (59,70 %) (табл. 2). Резултатите ни се доближават до тези на други автори, които също описват, че близо половината от пациентите с БК имат някаква трудова заетост, но това не е свързано с повишаване на социалния статус, който остава нисък [118, 365].

Болестта на Крон се характеризира с хронично-рецидивиращо протичане, с различна интензивност и продължителност на тласъците на болестта. Поради това при тези пациенти често се налага болнично лечение, което води до отсъствие от работа и последваща временна нетрудоспособност.

В нашето изследване лицата, освидетелствани от ТЕЛК са 69,70 %, от които 67,10 % са получили ТЕЛК с основно заболяване – БК. В свое изследване Ananthakrishnan и колегите му проучват инвалидността при лица с болестта на Крон [28]. Резултатите от тяхното изследване показват, че от 185 лица със заболяването, 37 са с трайно загубена или временно променена работоспособност. След проведен мултивариантен анализ авторите доказват, че застрашени от инвалидизация са лицата с две или повече хоспитализации (OR=2,76, 95% CI 1.03-7.37). Обхватът на заболяването, формата на протичане на болестта, както и различните стратегии на лечение не са пряко свързани с инвалидизирането на пациентите. Извода, до който авторите стигат е, че при лицата с трайно загубена работоспособност се налага осигуряването на социална закрила, като пациентите се характеризират с влошено качество на живот, имат чести обостряния, които налагат хирургични интервенции и хоспитализации.

Други автори [140] описват, че 48 % от лицата с болестта на Крон работят на пълен работен ден, 13 % са на непълен работен ден, 39 % са безработни и 25 % получават обезщетения за неработоспособност (инвалидни пенсии). Резултатите от изследването на нашите пациенти към настоящият момент показват, че някаква заетост имат 43,20 %, безработните са 9,80 %, а тези които получават обезщетения за неработоспособност са 41,10 % (фиг. 5).



Фиг. 5. Заетост на лицата, освидетелствани от ТЕЛК

Нашите резултати, сравнени с тези на Feagan показват, че относителният дял на лицата, които работят на пълен и непълен работен ден, както и на безработните е значително по нисък, но за сметка на това се наблюдава превес на лицата, които получават обезщетения за неработоспособност.

Въпреки че, БК води до чести хоспитализации и в някои случаи с последваща инвалидизация, поради извършване на оперативно лечение и тежка прогресия на болестта, значителна част от пациентите извършват работа с преобладаващ физически труд (63,60 %), което определя необходимостта както от ранна диагностика, така и от персонализиране на медицинските грижи и лечение.

1.1. Поставяне на диагнозата „болест на Крон“

Въпреки напредъка на медицината, етиологията на БК остава неизяснена, а нейната епидемиология комплексна. Клиничните ѝ прояви са разнообразни и отдиференцирането им от другите заболявания понякога е много трудно, дори и при патохистологични изследвания. [19]

Голяма част от пациентите с оплаквания, като коремна болка, диария, повръщане и физикални данни за остър хирургичен корем постъпват за оперативно лечение и тогава се установява не остър апендицит, а БК. [20]

Над 1/3 от пациентите (36,00 %) са били хоспитализирани за пръв път в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, приблизително толкова са и хоспитализираните в хирургично отделение (33,10 %). (фиг. 6)

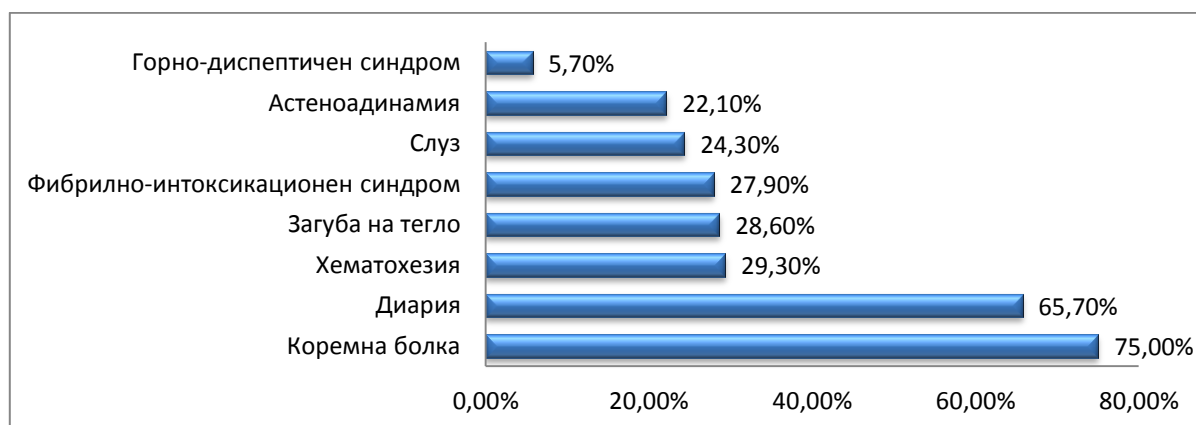
Предвид факта, че данните за дебюта на заболяването са събирани ретроспективно в някои случаи липсва подробна цялостна информация за анамнеза, физикален статус, лабораторни данни, данни от проведени образни изследвания и други, при откриване на БК.



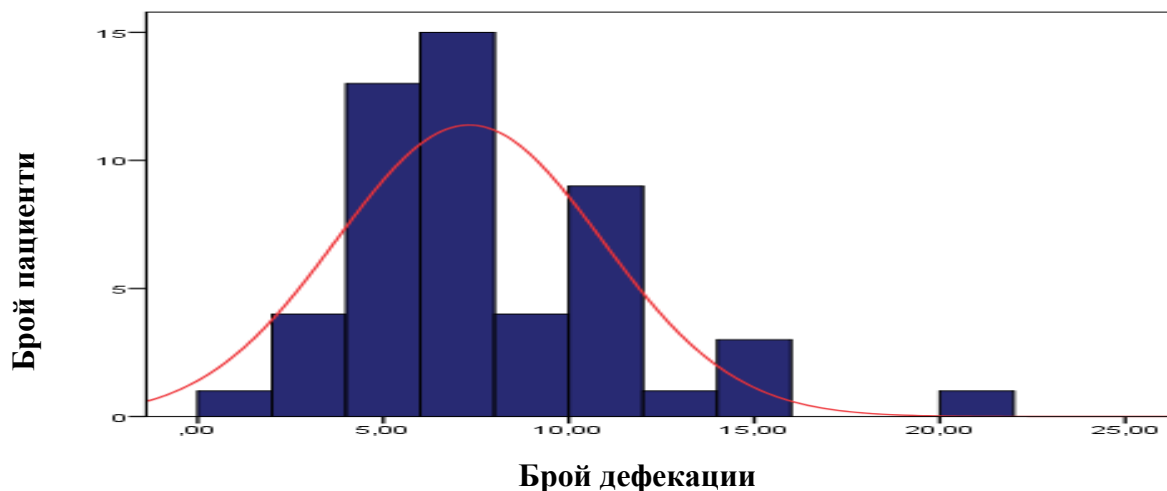
Фиг. 6. Място на първата хоспитализация

1.2. Диагностика при дебют на болестта на Крон – субективна симптоматика

Двата основни симптома при дебют на заболяването са коремна болка (75,00 %) и диария (65,70 %), като средния брой на дефекациите дневно е $7,3 \pm 3,6$. (фиг. 7 и фиг. 8) Най-рядко се среща горно-диспептичният синдром (5,70 %).

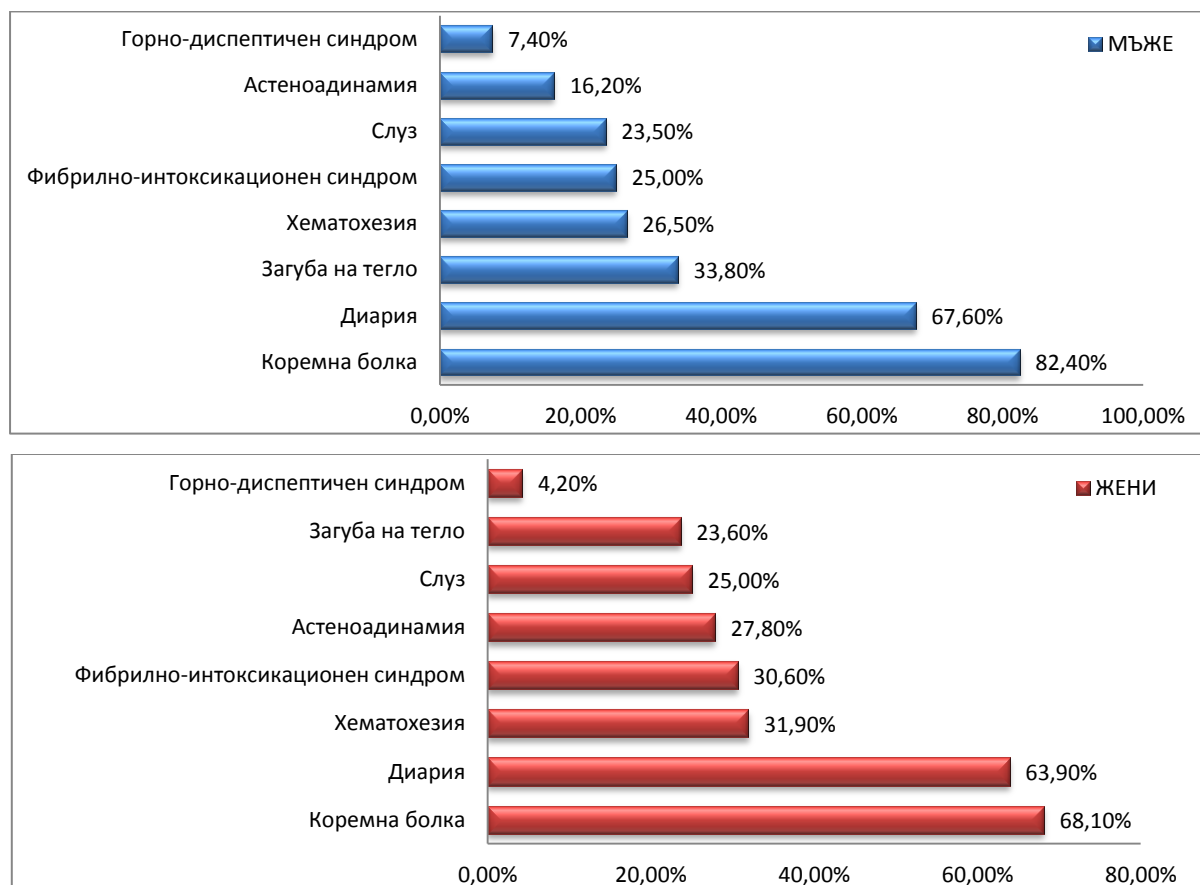


Фиг. 7. Симптоми при дебют на заболяването (n=140)



Фиг. 8. Честота на дефекациите

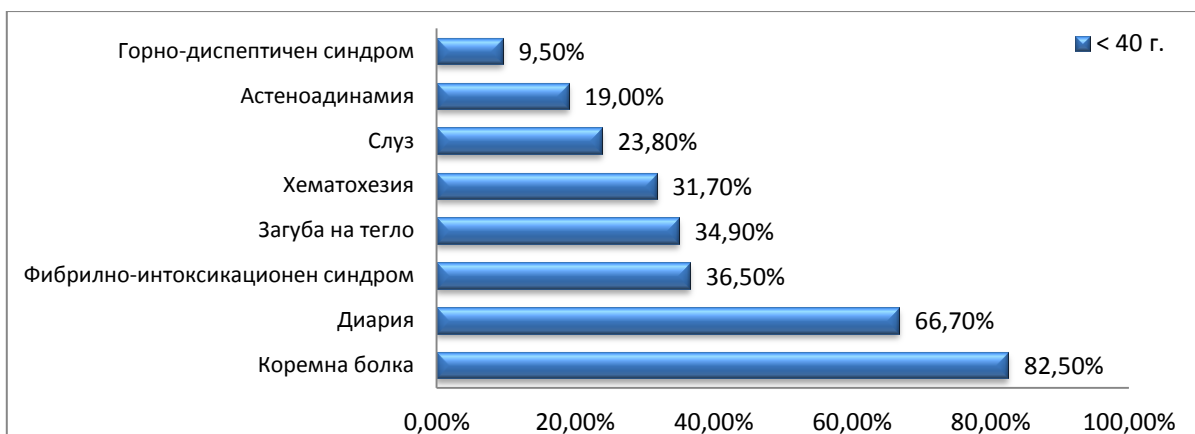
От представените на фиг. 9 резултати, съществена разлика по отношение на пола ($p < 0,05$) беше намерена при коремната болка, астенодинамията и загубата на тегло. При останалите симптоми не се доказа сигнификантна разлика между мъжете и жените. Коремната болка и загубата на тегло се срещат по-често при мъжете, докато астенодинамията е по-характерна за жените.



Фиг. 9. Симптоми при дебют на заболяването по пол

На фиг. 10 са разгледани симптомите при дебют на БК при пациентите под и над 40 г. (оценени според Виенската класификация). От проведеният сравнителен анализ значима разлика ($p < 0,05$) между двете възрастови групи беше намерена по отношение на коремната болка, фибрилно-интоксикационния синдром, горно-диспептичния синдром и загубата на тегло, като тези симптоми са по-характерни при пациентите над 40 г. възраст.

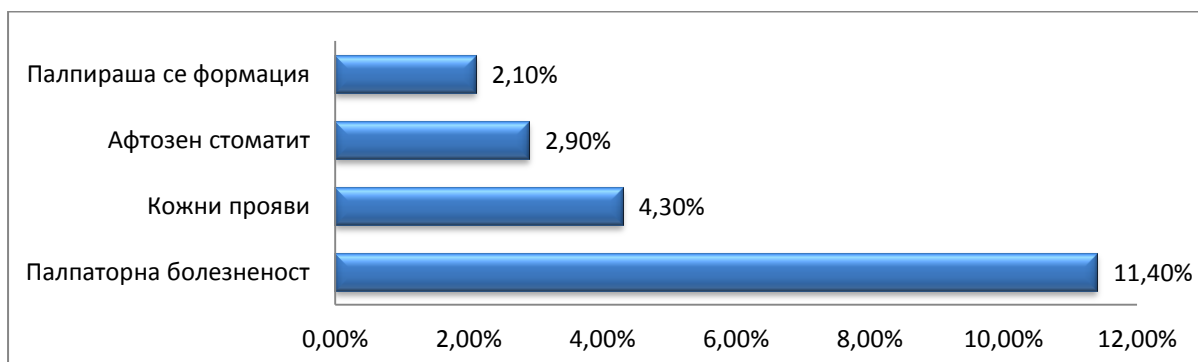
От пациентите, с анамнестични данни за загуба на тегло, по 42,30 % са загубили над 5 кг. и над 10 г., 11,50 % имат загуба на тегло до 5 кг. и само 3,80 % над 15 кг. Предвид тези резултати, можем да приемем, че основно пациентите с БК губят между 5 и 15 кг. от теглото си.



Фиг. 10. Симптоми при дебют на заболяването по възраст

1.3. Основни промени във физикалния статус

От достъпната информация при 11,40 % има палпаторна болезненост в областта на корема при първичен преглед, а 4,30 % имат и ЕИП - кожни прояви (5 с еритема нодозум и 1 с пиодерма гангренозум). При много малка част се е установило наличието на афтозен стоматит и палпираща се формация при дебют. (фиг. 11)



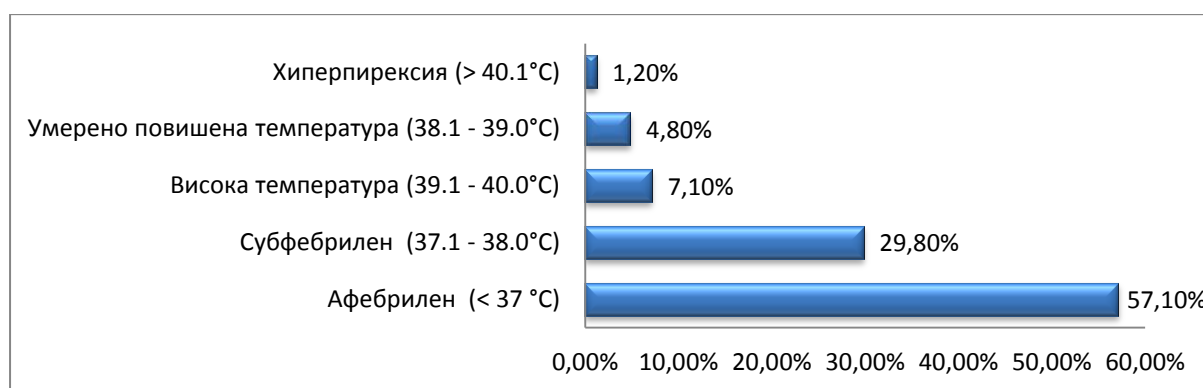
Фиг. 11. Физикален статус при дебют на болестта

Изследването на физикалния статус от гледна точка на пола и възрастта не показва наличието на съществени разлики.

Друг показател от физикалния статус е ИТМ, който отразява редуцията на телло. Преди започването на терапия средният ИТМ е $24,8 \pm 4,7$, минимума е 18,8, а максимума е 33,9.

Средната сърдечна честота на пациентите при дебюта на заболяването е $81,9 \pm 11,6$ удара в минута, като минималната е 56, а максималната е 116. От изследваните пациенти с тахикардия са 13 (10,60 %).

Изследването на температурата при дебюта на заболяването при 84 пациента показва, че над половината от пациентите са с нормална температура (57,10 %), отклонения се наблюдават при 42,90 %, като данните са представени на фиг. 12.



Фиг. 12. Температура при дебют на БК

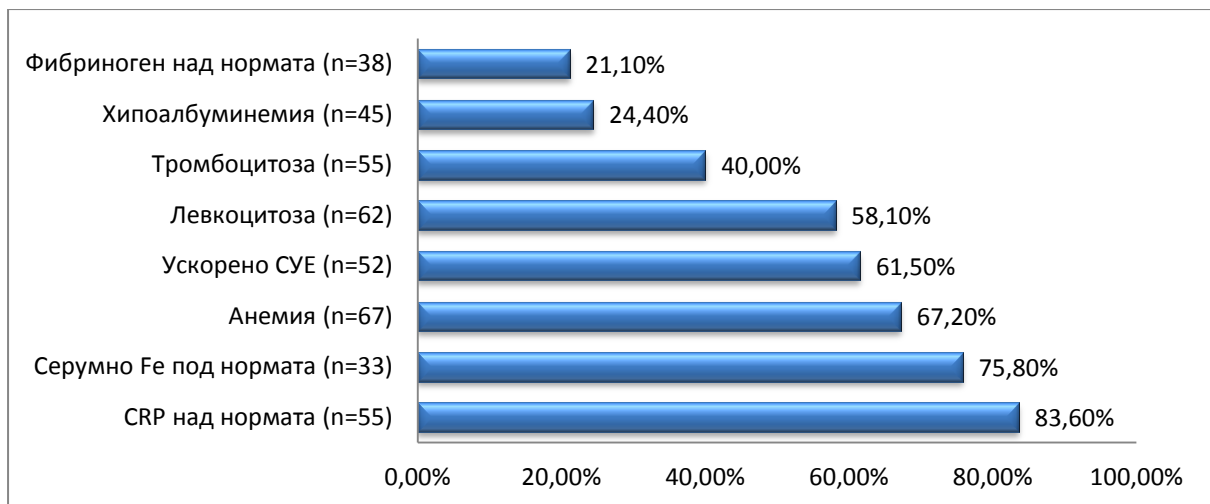
Тези промени корелират с тежка форма на заболяването при поставяне на диагнозата и/или налично усложнение.

1.4. Клинико-лабораторни показатели

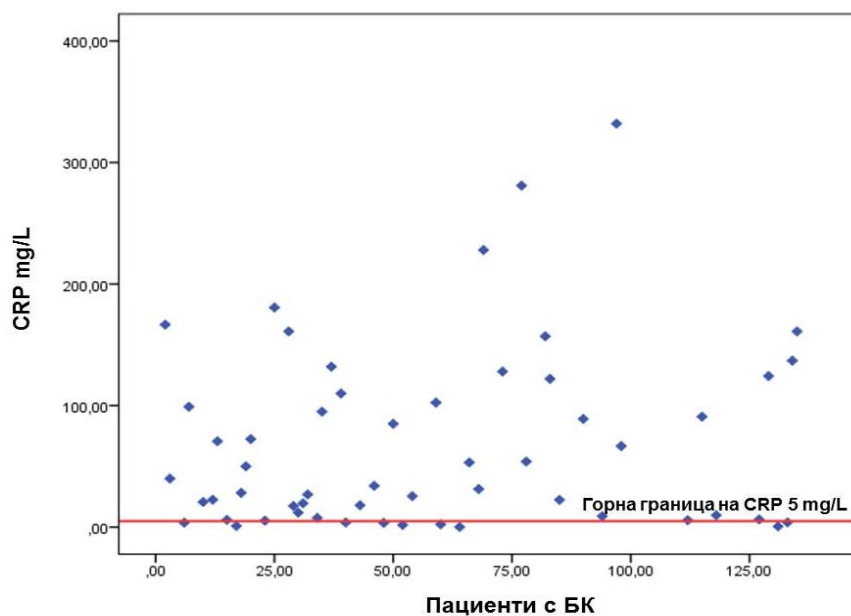
Клиничните лабораторни показатели се използват при пациентите с БК с цел обективното оценяване на активността на заболяването, тъй като в повечето случаи част от клиничните показатели (анамнеза) се базират на субективни данни често недостатъчни или неспецифични и могат да се срещнат при много различни заболявания. [20]

При значителна част от ретроспективно изследваните пациенти с БК, заболяването е дебютирало с повишени стойности на CRP, и понижени стойности на серумно Fe и анемия, ускорено СУЕ и левкоцитоза. (фиг. 13)

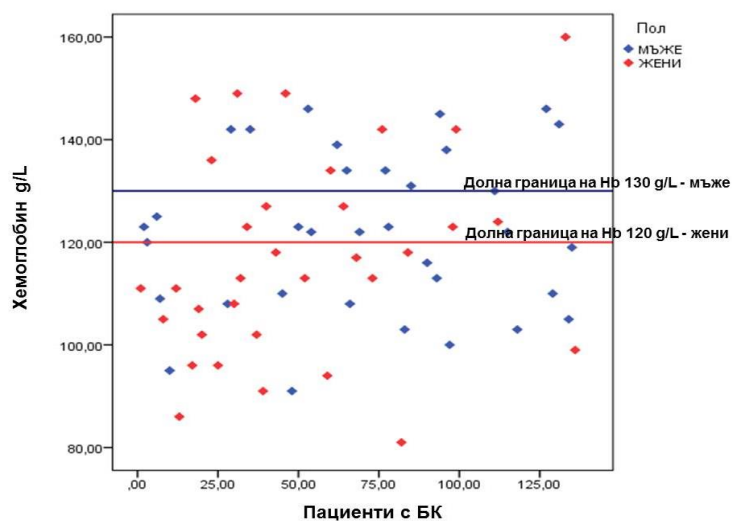
На фиг. 13 са представени основните лабораторни показатели за възпаление, изследвани при пациенти със съмнения за БК.



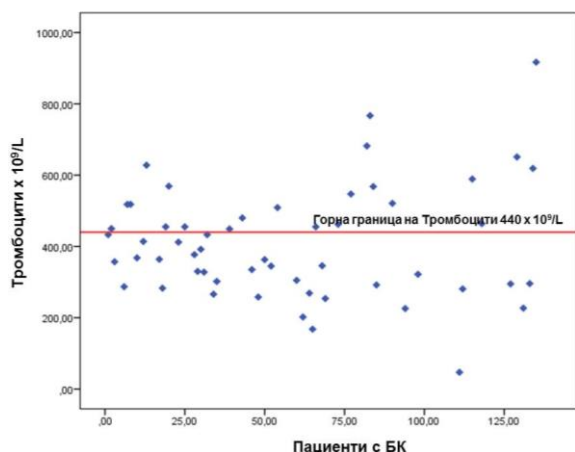
Фиг. 13. Лабораторни показатели за възпаление



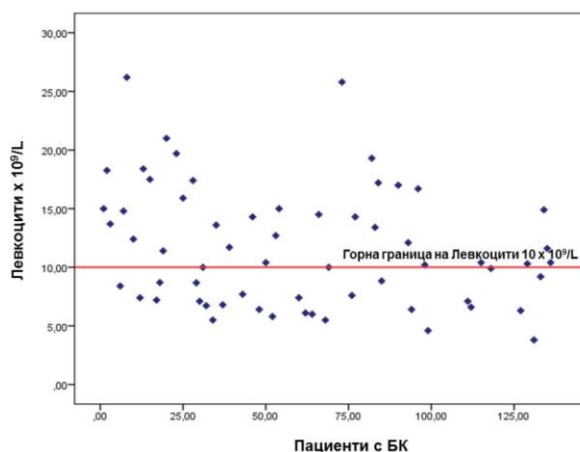
Фиг. 14. Разпределение на пациентите според нивото на CRP



Фиг. 15. Разпределение на пациентите според нивото на Хемоглобина при мъже и жени



Фиг. 16. Разпределение на пациентите според нивото на Тромбоцитите



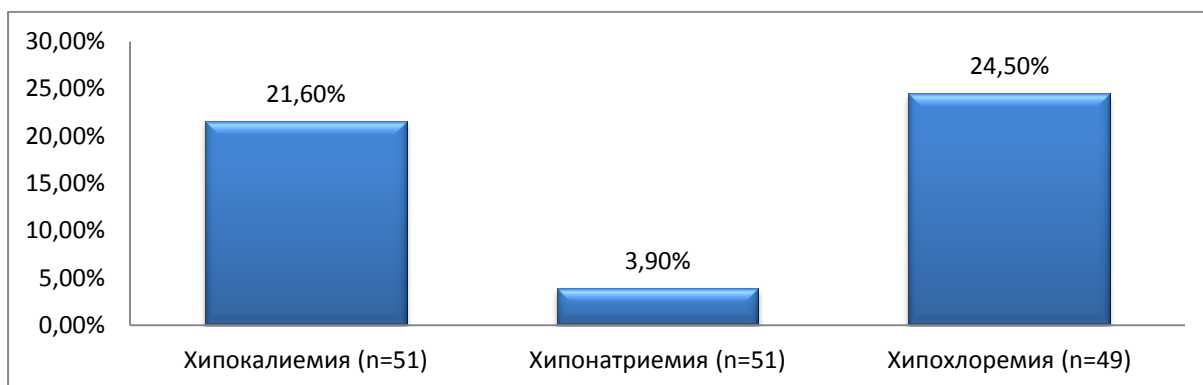
Фиг. 17. Разпределение на пациентите според нивото на Левкоцитите

В литературата от представените клинични лабораторни маркери, най-голяма тежест при БК имат нивата на CRP, хемоглобина, левкоцитите и фекалния калпротектин. [86]

При дебюта на БК на пациентите в нашата извадка нямаше данни за нивата на фекален калпротектин, поради факта, че това е ново изследване, което се извършва в амбулаторни условия и разходите по изследването не се поемат от НЗОК.

С установена желязо дефицитна анемия (Hb и серумно Fe под нормата, едновременно изследвани при един пациент) при дебютиране на болестта са 24 пациента. Тези клинични прояви ще бъдат подробно разгледани в раздела ЕИП.

На фиг. 18 са представени основните резултати на диселектролитемия (K, Na и Cl).



Фиг. 18. Диселектролитемия при дебют на пациенти с БК

Според новия консенсус на ECCO от 2015 г. за диагностика и лечение на анемията при пациенти с IBD, при съмнения за ЖДА се препоръчва изследване на пълна кръвна картина, серумен феритин и CRP. [124]

На този етап в България препоръчаните изследвания при съмнения за ЖДА при IBD не се финансират от здравната каса и малък брой от пациентите отговарят на диагностичните критерии на ЕССО.

1.5. Образни диагностични методи, които насочват, потвърждават или допълват диагнозата „болест на Крон“

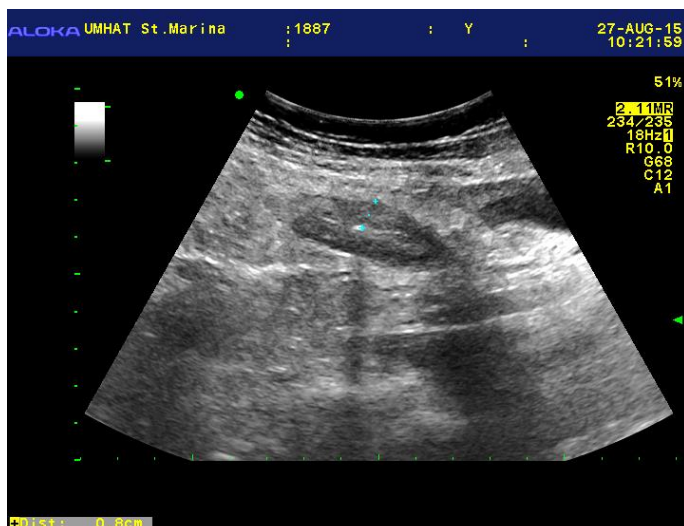
Данни за установени промени, чрез използването на образни методи бяха намерени за 75 пациента. (фиг. 19) Прегледа на данните от пациентските досиета показва, че най-често използваните образни методи са били абдоминална ехография, КТ изследване на абдомен и малък таз, МРИ изследване на абдомен и малък таз и рентгеноконтрастно изследване на ГИТ.

Най-честото установено изменение при използването на образните методи беше задебелена чревна стена (64,00 %), като при 7,90 % задебеляването е над 3 до 5 мм, при 57,90 % - 5-10 мм, а при над 1/3 (34,20 %) е над 10 мм (фиг. 20).

При 19 пациента има подробно описани данни за обхвата на установените промени при дебют, като средната дължина е 12,3 см. \pm 7,4 см., минимално 4 см., максимално – 30 см.



Фиг. 19. Установени промени, чрез образни методи (n=75)



Фиг. 20. Ехографски образа на задебелена стена на терминален илеум при пациент с БК – собствено изследване

При образните изследвания при дебют на заболяването са установени само единични абсцеси (появата на множествени се установява в хода на проследяване на пациентите с БК).

Данни от извършено магнитно-резонансно изследване при дебютиране на БК бяха намерени за трима пациента, като при единият не бяха установени промени. При един е установено само задебеляване на чревната стена над 10 мм. Третият пациент има множество промени: задебелена чревна стена, стеноза, престенотична дилатация и излив в коремната кухина.

1.6. Илеоколоноскопия в съчетание с ФГДС при поставяне на диагнозата

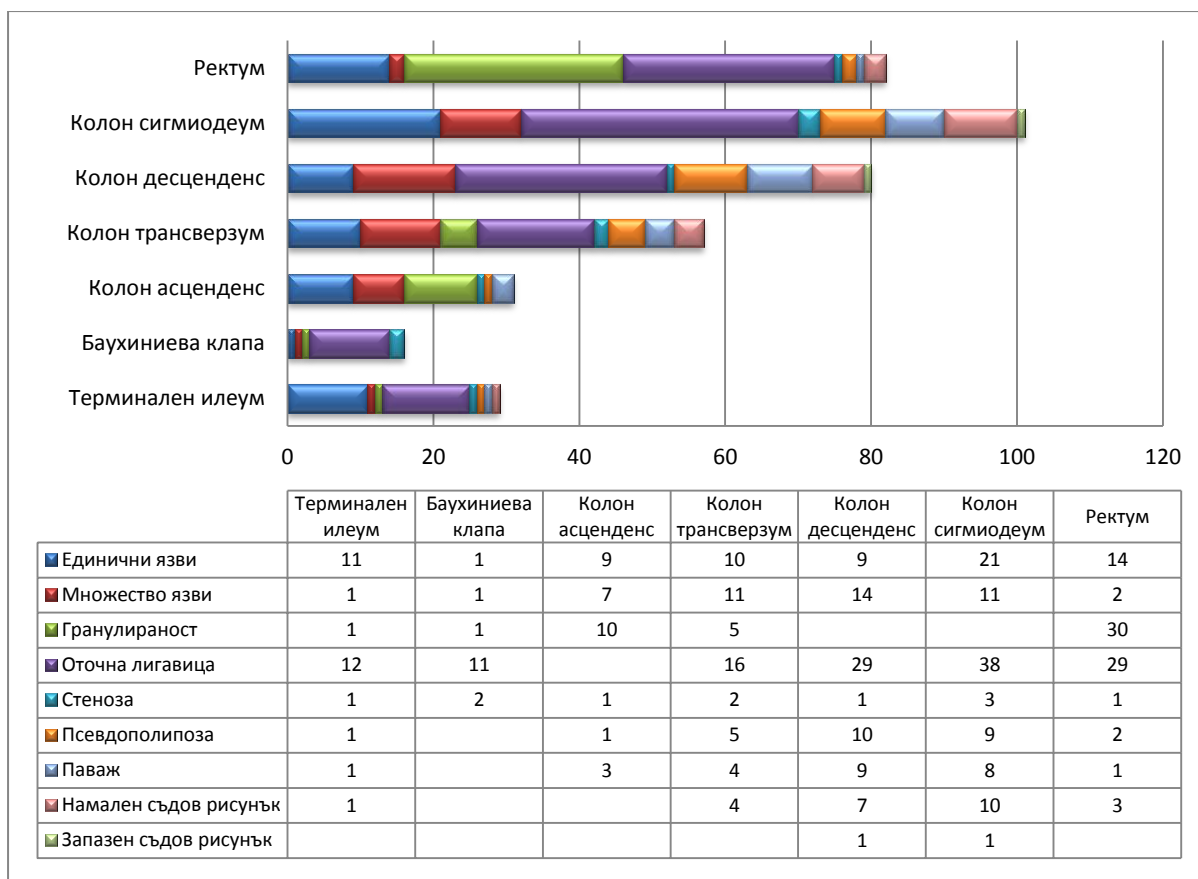
Един основен метод за поставяне на диагнозата е ендоскопията. Извършването на илеоколоноскопия и ФГДС с множествени етажни биопсии е част от консенсуса на ЕССО за диагностика при IBD [113].

От анализираните данни на фиг. 21 са представени резултатите от намерените ендоскопски промени при дебюта на БК чрез извършена илеофиброкопоскопия.

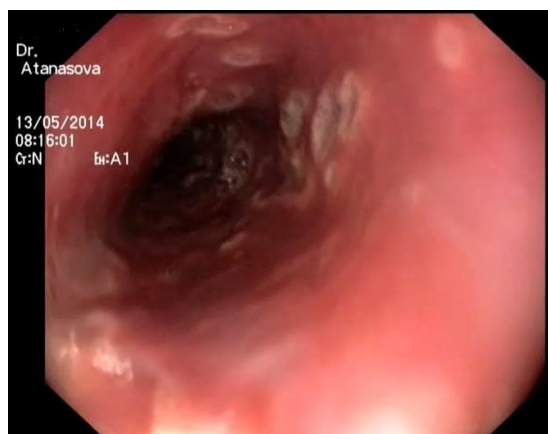
От 111 (79,30 %) обхванати пациента (с подробна налична ендоскопска документация), най-често изменения се наблюдават в колон сигмоидеум – 101 пациента (90,90 %), следван от ректума – 82 пациента (73,80 %), колон десценденс – 80 пациента (72,10 %), колон трансверзум – 59 пациента (53,20 %), колон асценденс – 31 пациента (27,90 %), терминален илеум – 29 пациента (26,10 %) и баухиниева клапа – 16 пациента (14,40 %).

При значителната част от пациентите независимо от локацията като най-честа ендоскопска промяна се наблюдава оточна лигавица. Следващите по честота установени промени са: единичните язви, следвани от множество язви.

Данни за промени при извършена ФГДС на хранопровода при дебют на заболяването бяха намерени само при един пациент (3,20 %) – единични язви (фиг. 22).



Фиг. 21. Установени ендоскопски промени при дебют на БК



Фиг. 22. Язви на хранопровода при БК – собствено изследване



Фиг. 23. Псевдополипоза на дебело черво при БК – собствено изследване

При 18 (58,10 %) пациента бяха намерени данни за ФГДС промени в стомашната лигавица при дебют, от които при един пациент са установени единични язви, а при останалите 17 (94,40 %) – оточна лигавица.

Изследването с ФГДС при дебют с обхващане на pars descendens duodeni показва наличието на промени при 8 (25,80 %) пациента, като при 2 бяха диагностицирани единични язви, а при останалите 6 – оточна лигавица.

Според Монреалската класификация резултатите при дебют на заболяването са представени на табл. 3. Преобладават пациентите с възраст между 17 и 40 г. (62,40 %) с дебелочревен обхват на БК (44,00 %) и нестриктуриращо и непенетриращо протичане (65,60 %).

Анализът на данните от разпределението по пол и локализация на БК според Монреалската класификация, показва че, има съществена разлика по отношение на възрастта ($p < 0,05$), като всички, които попадат в групата А1 са мъже. Обхвата на заболяването и за двата пола остава L2, а при протичането на заболяването В3 с придружаваща перианална болест е характерно само при жените. (табл. 3)

Табл. 3. Монреалска класификация при дебют на БК

Показател		Общо N/ %	Мъже N/%	Жени N/%	p
Възраст	A1	4/ 3,20 %	4/ 6,70 %	-	< 0,05
	A2	78/ 62,40 %	41/ 68,30 %	37/ 56,90 %	
	A3	43/ 34,40 %	15/ 25,00 %	28/ 42,10 %	
Обхват	L1	43/ 34,40 %	21/ 35,00 %	22/ 33,80 %	> 0,05
	L2	55/ 44,00 %	24/ 40,00 %	31/ 47,70 %	
	L3	27/ 21,60 %	15/ 25,00 %	12/ 18,50 %	
Протичане	B1	82/ 65,60 %	40/ 66,70 %	42/ 64,60 %	> 0,05
	B1 + перианална болест	9/ 7,20 %	4/ 6,70 %	5/ 7,70 %	
	B2	20/ 16,00 %	10/ 16,70 %	10/ 15,40 %	
	B2+B3	2/ 1,60 %	1/ 1,70 %	1/ 1,50 %	
	B3	11/ 8,80 %	5/ 8,30 %	6/ 9,20 %	
	B3 + перианална болест	1/ 0,80 %	-	1/ 1,50 %	

На табл. 4 са представени резултатите за честотата на проява на симптомите при дебют на БК при пациенти с различен обхват на заболяването, според Монреалската класификация.

Табл. 4. Монреалска класификация при дебют на БК – обхват и симптоми

Симптоми	L1	L2	L3	p
Коремна болка	39/ 90,70 %	36/ 65,50 %	22/ 81,50 %	< 0,01
Диария	19/ 44,20 %	43/ 78,20 %	22/ 81,50 %	< 0,001
Слуз	3/ 7,00 %	20/ 36,40 %	7/ 25,90 %	< 0,01
Хематохезия	5/ 11,60 %	27/ 49,10 %	7/ 25,90 %	< 0,001
Фибрилно-интоксикационен синдром	9/ 20,90 %	17/ 30,90 %	9/ 33,30 %	> 0,05
Астенодинамия	8/ 18,60 %	14/ 25,50 %	7/ 25,90 %	> 0,05
Горно-диспептичен синдром	2/ 4,70 %	3/ 5,50 %	2/ 7,40 %	> 0,05
Загуба на тегло	8/ 18,60 %	18/ 32,70 %	13/ 48,10 %	< 0,05

Липсва сигнификантна разлика при фибрилно-интоксикационен синдром, астеноадинамия и горно-диспептичен синдром.

Коремната болка е по-изразена за пациентите с обхват на БК L1 (90,70 %), следвани от пациентите с обхват L3 (81,50 %).

Наблюдава се увеличаване на честотата на диарията при разширяване на обхвата на заболяването, като с най-висока честота на проява на симптома са пациентите с обхват L3 (81,50 %).

Отделянето на слуз и хематохезията, като симптоми на БК, се наблюдават с най-висока честота при пациентите с обхват L2 (съответно 36,40 % и 49,10 %).

Загубата на тегло показва прогресираща тенденция с увеличаване на обхвата на заболяването, като най-висока честота има при пациентите с L3 (48,10 %).

При 49 пациента беше намерена отразена информация за CDAI при дебют на БК, като средната стойност е $262,2 \pm 132,6$, минимална стойност 49, максимална – 693. Въпреки, че не беше доказана сигнификантна разлика, CDAI при жените с дебют на БК има по-висока стойност $279 \pm 138,8$, отколкото при мъжете $245 \pm 126,9$.

1.7. Хистоморфологични изследвания

При проведеното ретроспективно проучване данни за патоморфологична диагноза при дебют бяха намерени при 68 (53,50 %) пациента, а за наличие на епителоидноклетъчни грануломи при 12 (11,10 %) пациента. Въпреки ограничената информация за наличието на епителоидноклетъчни грануломи, липсата им от друга страна не изключва диагнозата БК.

Резултатите от анализа на методите за поставяне на диагноза БК показва, че с най-голяма честота се използва комбинацията от клинична лаборатория, ендоскопия – илеоскопия и ФГДС и в съчетание с използването на други образни методи, които се добавят към наличната информация от анамнезата и физикалния преглед. (фиг. 24)

Резултатите показват, че при 35 пациента, диагнозата е поставена интраоперативно в комбинация с други методи на изследване.

В някои единични случаи към наличните амнестичните данни и установените промени от физикалния статус за поставяне на диагнозата БК са използвани, като допълнение:

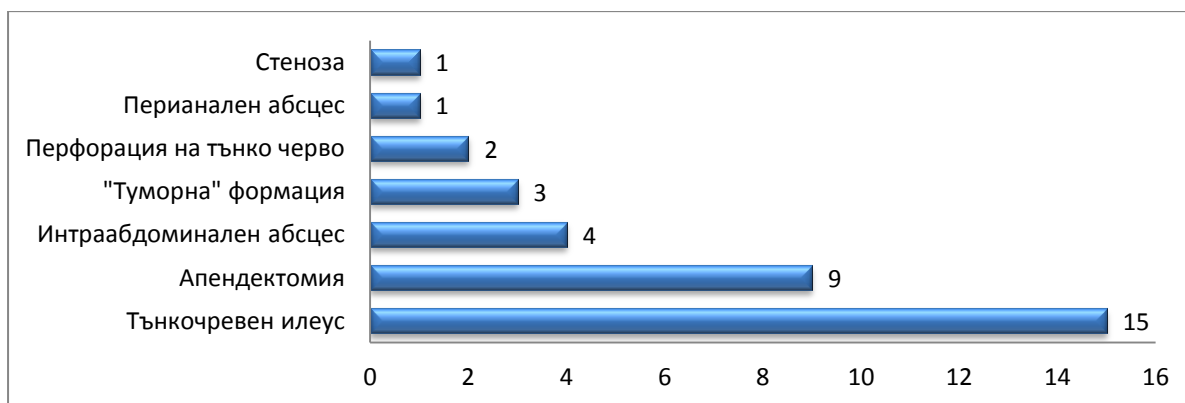
- Клинична лаборатория, ендоскопски изследвания и интраоперативна диагностика
- Ендоскопски изследвания, интраоперативна диагностика и морфологично потвърждение
- Образни методи (абдоминална ехография, КТ – ентерография, МРИ, Rö пасаж на тънко черво)
- Клинична лаборатория, ендоскопски изследвания, интраоперативна диагностика и морфологично потвърждение
- Клинична лаборатория, ендоскопски изследвания, интраоперативна диагностика и образни методи
- Ендоскопски изследвания, образни методи и интраоперативна диагностика,

- Образни методи и интраоперативна диагностика
- Клинична лаборатория, образни методи и интраоперативна диагностика



Фиг. 24. Начини за поставяне на диагнозата БК

Най-честата причина за оперативната интервенция е била тънкочревен илеус при 15 (42,90 %) пациента, като от общата извадка са 10,70 %. (фиг. 25)



Фиг. 25. Причини за оперативна интервенция – брой пациенти

От сравнителният анализ представен на табл. 5 се вижда, че по отношение на възрастта не се наблюдава съществена разлика между оперативното и консервативно диагностициране на БК. От гледна точка на обхвата се доказва наличието на сигнификантна разлика ($p < 0,001$), като при оперативното диагностициране обхвата е

предимно тъкочревен (21 пациента), докато при консервативното е дебелочревна (48 пациента). При протичането на заболяването и при двата вида диагностициране преобладава възпалителната форма (14 пациента при оперативно и 62 при консервативно диагностициране). Перианалната болест се наблюдава само при пациентите, диагностицирани консервативно.

Табл. 5. Разпределение на пациентите според Монреалската класификация при дебют на БК при оперативно и консервативно диагностициране

Показател		Оперативно диагностицирани (n=35)	Консервативно диагностицирани (n=95)	Р
Възраст	A1	1	3	> 0,05
	A2	21	53	
	A3	10	30	
Обхват	L1	21	22	< 0,001
	L2	3	48	
	L3	8	16	
Протичане	B1	14	62	< 0,001
	B1 + перианална болест	-	9	
	B2	8	11	
	B2+B3	1	1	
	B3	9	2	
	B3 + перианална болест	-	1	

От гледна точка на обхвата нашите резултати потвърждават тези на П.Пенчев, който е изследвал 53 пациента диагностицирани оперативно и 85 – консервативно. В неговата извадка също преобладава тънкочревната локализация при оперативното диагностициране (30 пациента), но при консервативното преобладават илеоколонната и колонната локализация (съответно 36 и 34 пациента). [18]

От гледна точка на протичането на БК П.Пенчев е доказал, че в неговото изследване при оперативно диагностицираните пациенти преобладава фибростенотичното и перфоративно протичане (съответно 23 и 20 пациента) [18], докато в нашето изследване преобладава възпалителното протичане на заболяването. При консервативно диагностицираните пациенти имаме припокриване на резултатите, като и в двете изследвания преобладава възпалителното протичане (63 пациента при П. Пенчев и 62 пациента в нашето изследване). [18]

На табл. 6 са представени клиничните прояви и физикалният статус на диагностицираните пациенти – оперативно и консервативно.

От табл. 6 се вижда, че сигнификантна разлика между оперативно и консервативно диагностицираните пациенти се наблюдава по отношение на коремната болка, която е по-изразена при оперативно диагностицираните пациенти, диарията, слuzта и хематохезията, които са по-характерни за консервативно диагностицираните пациенти.

Табл. 6. Клинични прояви и физикален статус на оперативно и консервативно диагностицираните пациенти с БК

	Оперативно диагностицирани (n=35)	Консервативно диагностицирани (n=95)	P
Коремна болка	32 / 91,40 %	67/ 70,50 %	< 0,01
Диария	11/ 31,40 %	75/ 78,90 %	< 0,001
Слуз	2/ 5,70 %	30/ 31,60 %	0,001
Хематохезия	3/ 8,60 %	36/ 37,90 %	0,001
Фибрилно интоксикационен синдром	6/ 17,10 %	29/ 30,50 %	> 0,05
Астенодинамия	10/ 28,60 %	18/ 18,90 %	> 0,05
Загуба на тегло	8/ 22,90 %	30/ 31,60 %	> 0,05
Палпираща се формация	1/ 2,90 %	2/ 2,10 %	> 0,05
Корем, болезнен при палпация	5/ 14,30 %	10/ 10,50 %	> 0,05
Горно диспептичен синдром	2/ 5,70 %	4/ 4,20 %	> 0,05
Кожни прояви	2/ 5,70 %	4/ 4,20 %	> 0,05
Афтозен стоматит	-	4/ 4,20 %	-

На табл. 7 са представени клиничните лабораторни данни при пациентите диагностицирани оперативно и консервативно при дебют на заболяването. От резултатите се вижда, че няма съществена разлика между двата вида диагностициране.

Табл. 7. Лабораторни показатели на оперативно и консервативно диагностицираните пациенти с БК

	Оперативно диагностицирани (n=35)	Консервативно диагностицирани (n=95)	P
Анемия	4/ 11,40 %	19/ 20,00 %	> 0,05
Левкоцитоза	7/ 70,00 %	27/ 55,10 %	> 0,05
Тромбоцитоза	4/ 44,40 %	16/ 37,20 %	> 0,05
↑ CRP	8/ 83,30 %	39/ 83,00 %	> 0,05
↑ СУЕ	2/ 40,00 %	28/ 63,60 %	> 0,05
↓ Албумин	1/ 25,00 %	8/ 21,10 %	> 0,05
↑ Фибриноген	-	7/ 22,60 %	-

1.8. Закъсняване с поставянето на диагнозата

Средно поставянето на диагнозата закъснява с 55,4 мес. ± 85,6 мес. В нашата извадка диагностициране в рамките на 1 год. от появата на някакви оплаквания до поставяне на диагнозата БК се наблюдава при 77 пациента или 56,20 %.

При 14 пациента първоначално е била поставена диагноза ЯК, според която е било проведено лечението. В хода на проследяването се доказва БК. При тези пациенти средно диагнозата е закъсняла 75,07 мес., като минимума е 1 мес., а максимума е 288 мес. Причините за закъснялото поставяне на диагнозата БК и първоначалното

поставяне на диагноза ЯК са комплексни, донякъде поради факта, че дебютирането на заболяването може да е започнало със симптоматика по-близка до ЯК, както и морфологичните промени, които не винаги са категорични.

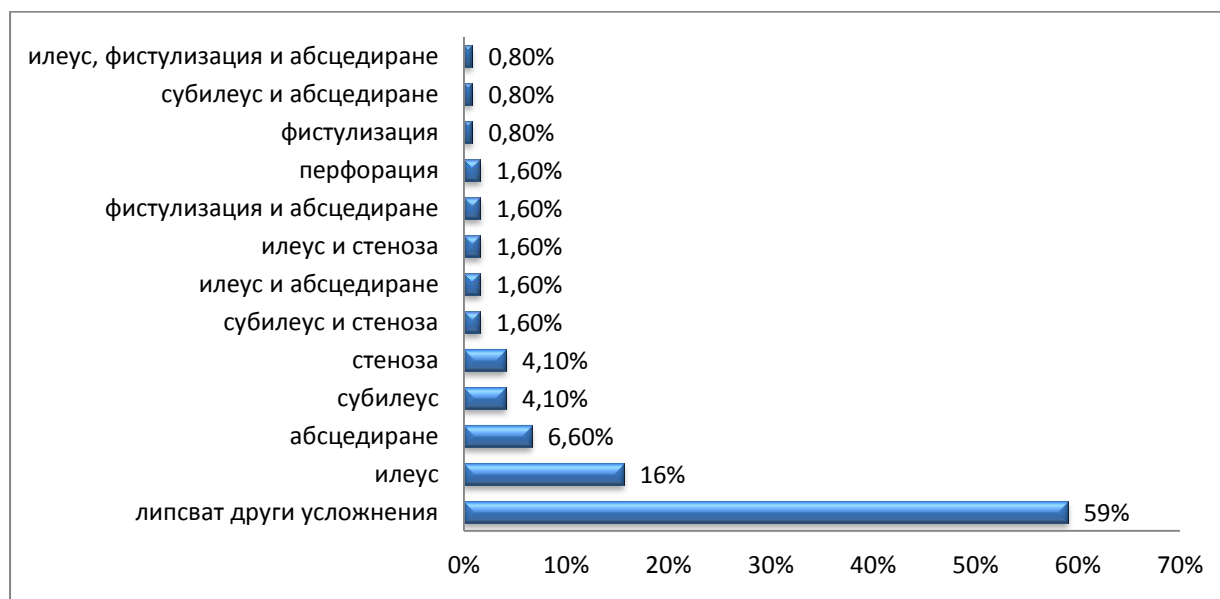
Zaharie R и съавтори през 2016 г. провеждат изследване сред 1 196 румънски пациенти с БК и ЯК. Авторите определят стандартните клинични и демографски фактори, като предиктори за закъсняло поставяне на диагнозата както при БК, така и при ЯК. Впоследствие забавяне разграничаването на ЯК от БК се оценява като потенциален рисков фактор за интестинални усложнения и произхождащите от тях бъдещи оперативни интервенции при пациентите с БК. Като рискови фактори за закъсняване на диагнозата при пациенти с БК повече от 18 месеца, авторите определят тънкочревния обхват на заболяването, активното пушене и появата на симптомите през летния сезон. [426]

1.9. Интестинални усложнения

Информация за наличието на интестинални усложнения при дебют беше намерена за 122 пациента, от които при 72 пациента липсват.

Едно усложнение се наблюдава при 40 пациента, две интестинални усложнения има при 9 пациента и един пациент има три интестинални усложнения.

Най-често срещаното усложнение е илеус, което се наблюдава самостоятелно или в комбинация с друго усложнение при 24 пациента. (фиг. 26)



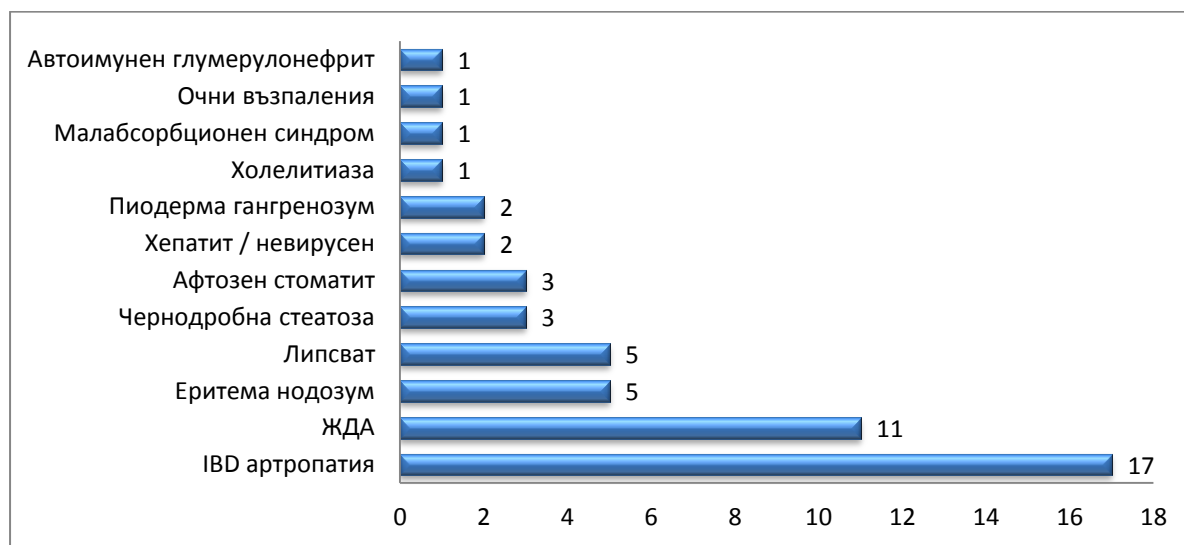
Фиг. 26. Интестинални усложнения при дебют на БК

Ако се разгледат дадените в подробности усложнения: субилеус и илеус става ясно, че със субилеус, независимо от това дали е с или без допълнителни усложнения са 6,5% от пациентите при установяване на БК, а с илеус независимо от това дали е с или без други усложнения- 19,6% от пациентите с БК към момента на поставяне на

диагнозата. От клинични гледна точка е важно да се подчертае, че 26,10 % от пациентите с БК към момента на поставяне на диагнозата са със субилеус/илеу. Част от тях ще достигнат до оперативно лечение, други ще се повлияят от консервативната терапия.

1.10. Екстраинтестинални прояви

При 34 пациента БК дебютира с ЕИП, а след различен период от време е поставена и основната диагноза (фиг. 27).

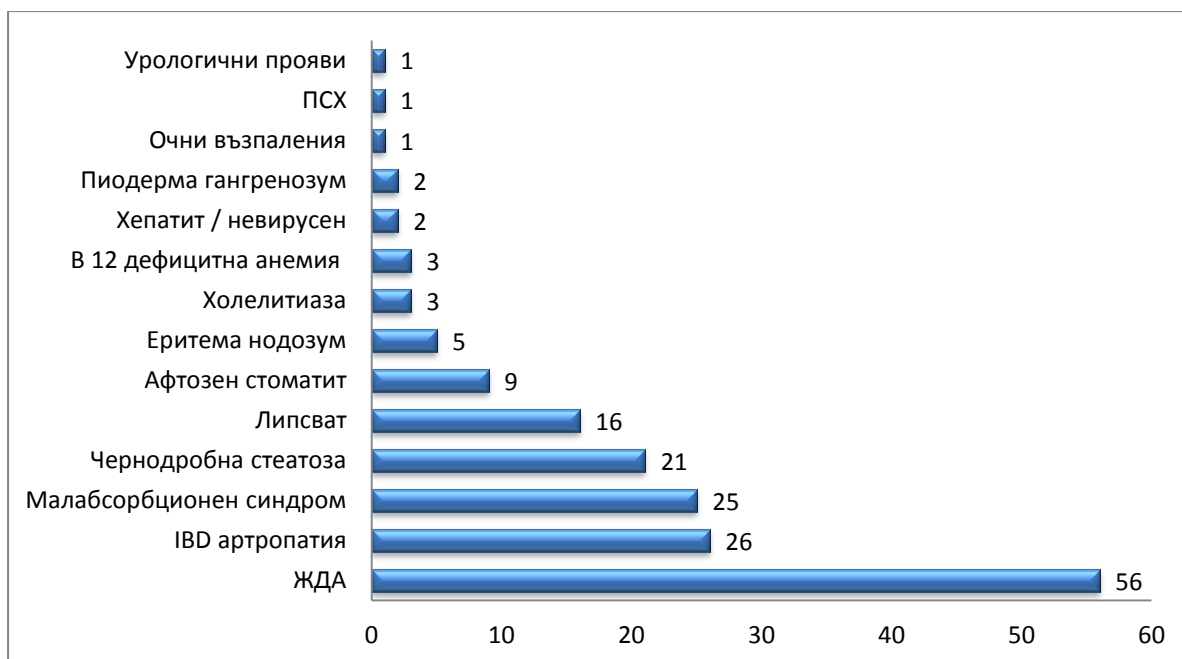


Фиг. 27. ЕИП преди поставяне на диагнозата – брой пациенти

На фиг. 27 са представени данните за екстраинтестиналните усложнения преди поставянето на диагнозата, като при 17 пациента се наблюдава IBD асоциирана артропатия, с преобладаване на артралгията. Следващите по честота са пациентите с ЖДА – 11.

При проследяването на пациентите от поява на симптоми до поставяне на диагнозата БК, броят на пациентите с ЖДА значително нараства на 56, следвани от пациентите с IBD артропатия – 26 и тези с малабсорбционен синдром – 25. Чернодробната стеатоза (установена чрез абдоминална ехография) също показва по-голяма честота – 21 пациента. (фиг. 28)

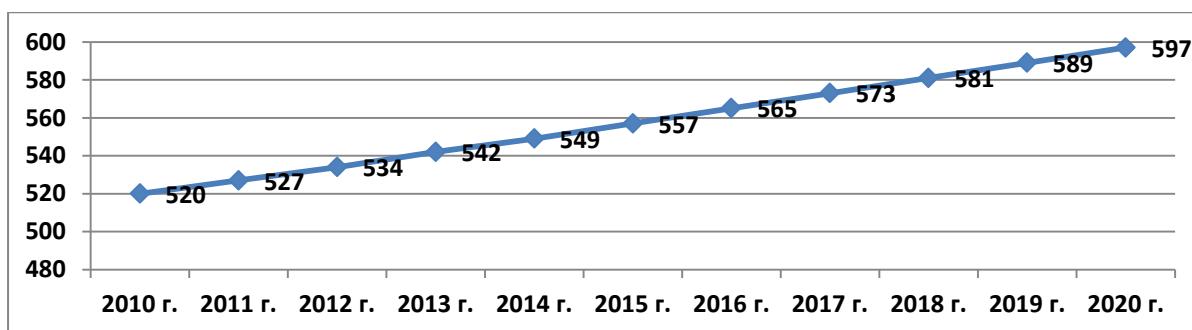
Нашите резултати се различават от тези описани от П. Пенчев в изследването му на пациенти с БК за периода 1990 – 2008 г. [18], като разликата може да бъде отдадена на факта, че през годините изследванията в областта на ЕИП при БК се развиват и се описват нови такива, които до момента не са били свързвани със заболяването. При отразяването на екстраинтестиналните прояви са посочени съвременните насоки в диагностицирането на БК и свързаните с болестта усложнения.



Фиг. 28. Екстраинтестинални прояви при дебют – брой пациенти

За България липсват точни епидемиологични данни за болестност и заболяемост при пациентите с БК. Въз основа на досегашни проучвания се наблюдава тенденция към нарастване на честотата и въз основа на данните от регистрираните пациенти, които получават медикаменти по НЗОК, лицата с болест на Крон са над 500. [10, 432]

По литературни данни честотата на БК в европейските страни е 7 на 100 000 [31] Наблюдава се тенденция към промяна на класическото географското разпространение на болестта. Традиционно региони с ниска честота като Източна Европа съобщават данни за повишаване нивата на заболяемост, което означава, че появата на IBD появата в тези страни е сравнима с тази в Западна Европа. [81] Предвид данните за населението на България и данните от много литературни източници за увеличаващата се честота в световен мащаб, бе направен опит да се даде приблизителна честота на лицата с БК за периода 2010 – 2020 г. (фиг. 29)



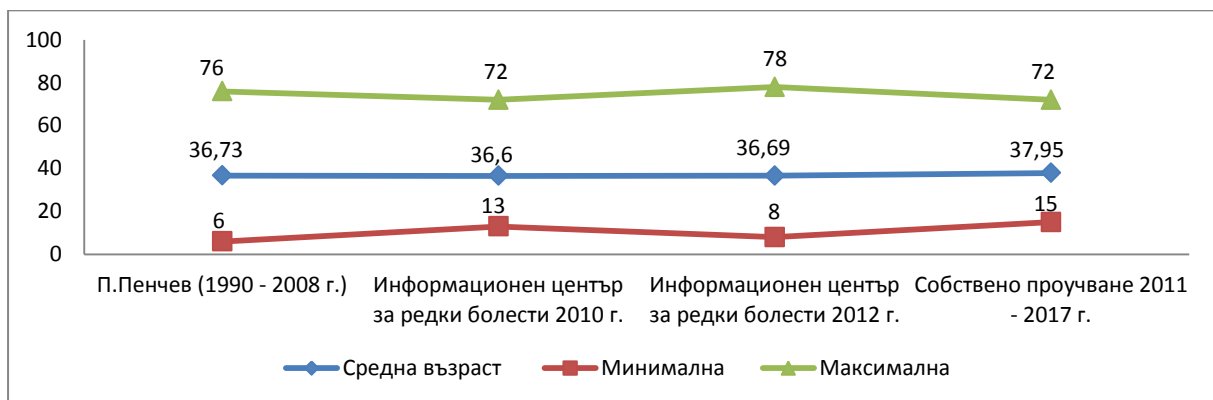
Фиг. 29. Приблизителна честота на лицата с БК за България (2010 – 2020 г.)

За периода 1990 – 2016 г. са проведени четири обширни проучвания на лицата с БК, две от които са обект на дисертационни трудове (П.Пенчев и настоящото проучване) и две, проведени от Информационен център за редки болести в опит да се направи Национален регистър на пациенти с БК. (фиг. 30)



Фиг. 30. Обхванати пациенти с БК за периода от 1990 г. до 2017 г.

Сравняването на средната възраст при поставяне на диагнозата показва тенденция към бавно нарастване и от 36,37 г. през 1990 – 2008 (П.Пенчев), достига до 37,95 г. в настоящото проучване за периода 2011 – 2017 г. (фиг. 31)



Фиг. 31. Средна възраст на диагностициране на БК според периода на проучването

На табл. 8 са представени резултатите от четирите проучвания, разпределени според Монреалската класификация. По отношение на възрастта е видно, че при всички преобладава възрастовата група А2, като може да се каже, че с времето честотата на пациентите в група А1 намалява.

От гледна точка на обхвата на заболяването беше намерена разлика между пациентите в четирите изследвания, като в изследването на П.Пенчев (1990 – 2008 г.) преобладават пациентите с обхват на БК L1 (35,60 %), в изследването на Информационен център за редки болести най-висока е честотата на пациентите с обхват L3 (съответно 45,88 % за 2010 г. и 39,15 % за 2012 г.). В нашето изследване

проведено през периода 2011 – 2017 г. най-висока е честотата на пациентите с обхват L2 (44,00 %) при дебют на заболяването.

Протичането на БК е идентично при четирите изследвания – В1.

Табл. 8. Монреалска класификация при БК за периода 1990 – 2017 г.

Показател		П.Пенчев 1990 – 2008 г.	Информационен център за редки болести 2010 г.	Информационен център за редки болести 2012 г.	Собствено проучване 2011 – 2017 г.
Възраст	A1	5,10 %	5,71 %	4,91 %	3,20 %
	A2	58,70 %	62,86 %	61,05 %	62,40 %
	A3	36,20 %	31,43 %	34,04 %	34,40 %
Обхват	L1	35,60 %	16,51 %	27,76 %	34,40 %
	L2	26,10 %	31,19 %	31,32 %	44,00 %
	L3	33,30 %	45,88 %	39,15 %	21,60 %
	L1+L4	0,70 %	0,92 %	1,07 %	-
	L4	4,30 %	-	0,71 %	-
Протичане	B1	50,00 %	55,00 %	50,53 %	72,80 %
	B2	23,20 %	27,00 %	29,68 %	16,00 %
	B2+B3	-	2,00 %	3,89 %	1,60 %
	B3	26,80 %	16,00 %	15,90 %	9,60 %
Перианална болест	P	14,50 %	17,20 %	18,22 %	7,10 %

2. Проследяване на клиничния ход, проведената терапия и ефекта от нея при пациенти с БК

От изследваните 140 пациента с БК, еднократно хоспитализирани в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна са 17, а останалите 123 са проследени във времето, като максималният период е шест години (тал. 9).

Табл. 9. Социо-демографска характеристика

Показател		Еднократно хоспитализирани пациенти с БК N / %	Проследени пациенти с БК N / %
Възраст	Ср. възраст	41,5 ± 13,9 г.	44,1 ± 13,4 г.
	< 16 г.	-	-
	17 – 40 г.	9/ 52,90 %	55/ 17,90 %
	> 40 г.	8/ 47,10 %	68/ 82,10 %
Пол	Мъже	13/ 76,50 %	55/ 44,70 %
	Жени	4/ 23,50 %	68/ 55,30 %
Местоживеене	Град	11/ 64,70 %	89/ 73,00 %
	Село	6/ 35,30 %	33/ 27,00 %

От резултатите представени на табл. 9 се вижда, че няма съществена разлика в разпределението според социо-демографските показатели между групата на еднократно хоспитализирани пациенти с БК и проследените такива.

На табл. 10 са представени резултатите от разпределението на пациентите с БК, които са обследвани еднократно по време на единствена хоспитализация и след това са изгубени от наблюдение и такива, които са проследени в Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за периода 2011 – 2017 г. Според възрастта, в основната си част пациентите са разпределени в А2, с изключение на тези, които са проследени на 5-тата година, когато преобладават тези в А3.

От гледна точка на обхвата на БК и двете групи дебютират с дебелочревна локализация - L2 (съответно 43,80 % за еднократно хоспитализираните пациенти с БК и 44,00 % за тези, които са проследени във времето). Впечатление прави, че при дебют еднократно хоспитализираните пациенти имат еднаква честота на дебелочревна (L2) и тънкочревна (L1) локализация на заболяването.

Табл. 10. Разпределение според Монреалска класификация при пациентите с БК – единично прегледани и проследени за периода 2011 – 2017 г.

Показател		Еднократно хоспитализирани пациенти с БК	Проследени пациенти с БК			
			дебют	дебют	1 г.	3 г.
Възраст	A1	-	4/ 3,70 %	1/ 1,40 %	-	
	A2	11/ 68,80 %	67/ 61,50 %	43/ 62,40 %	24/ 54,50 %	18/ 43,90 %
	A3	5/ 31,20 %	38/ 34,80 %	25/ 36,20 %	20/ 45,50 %	23/ 56,10 %
Обхват	L1	7/ 43,80 %	36/ 33,00 %	25/36,20 %	12/27,30 %	12/ 29,30 %
	L2	7/ 43,80 %	48/ 44,00 %	17/24,60 %	9/ 20,50 %	11/ 26,80 %
	L3	2/ 12, 40 %	25/ 22,90 %	27/ 39,20 %	22/ 50,00 %	17/ 41,50 %
	L4	-	-	-	1/ 2,20 %	1/ 2,40 %
Протичане	B1	14/ 87,60 %	77/ 70,70 %	39/63,30 %	25/ 58,20 %	15/ 36,60 %
	B2	1/ 6,20 %	19/ 17,40 %	14/ 20,50 %	10/ 23,20 %	13/ 31,70 %
	B2+B3	-	2/ 1,80 %	4/ 5,90 %	4/ 9,30 %	7/17,00 %
	B3	1/ 6,20 %	11/ 10,10 %	7/ 10,30 %	4/ 9,30 %	6/ 14,70 %
Перианална болест	P	-	10/9,20 %	8/ 11,60 %	5/ 9,30 %	7/ 17,10 %

При пациентите, които са проследени на първата, третата и петата година наблюдаваме прогрес в обхвата на заболяването към L3 (комбинация от тънко и дебело черво), като на третата и петата година се появяват и такива със засягане на горен гастроинтестинален тракт- L4.

За разлика от нас, L. Dugko и съавтори (2013) намират, че в тяхната извадка на 62 пациента с БК има сигнификантна разлика между обхвата на болестта при лицата под и над 40 г. ($p < 0,05$). В тяхното изследване при лицата под 40 г. преобладават пациентите с обхват на БК L3 (71,00 %), а при лицата над 40 г. – L2 (43,50 %). [135]

Разлика между нашето изследване и това на полските изследователи [130] беше намерена и по отношение на протичането на заболяването, като в нашата извадка при всички пациенти в процеса на проследяване с най-висок относителен дял са

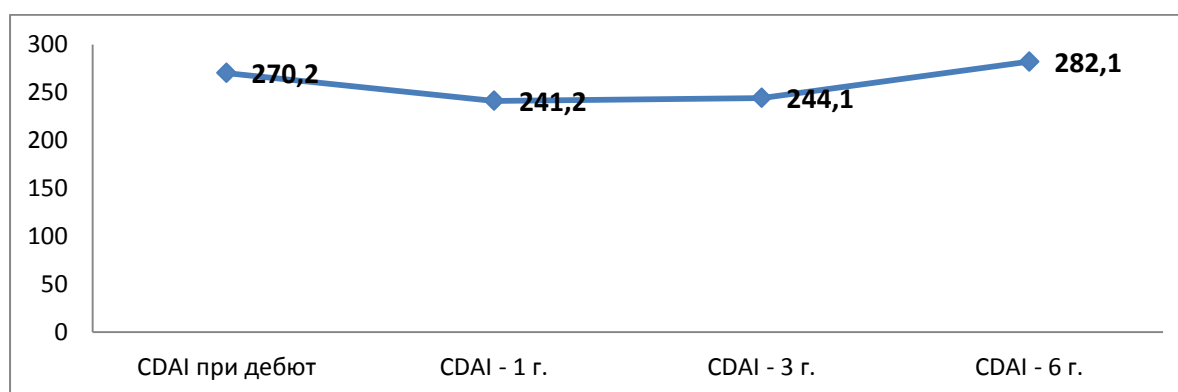
пациентите с възпалителна форма на протичане В1, докато в полското изследване В1 е по-характерно за пациентите под 40 г. (60,00 %), докато стриктуриращата (В2) и пенетриращата (В3) са по-характерни за пациентите над 40 г. (54,90 %).

От друга страна нашите резултати потвърждават тези на П. Пенчев от 2009 г., за обхват и протичане на заболяването (L3, В1). [28]

При всички пациенти протичането на заболяването дебютира и се запазва във времето като преобладаващо В1. Въпреки, че на петата година се наблюдава висок относителен дял и на пациентите с В2 – 31,70 %.

Перианалната болест се диагностицира на първата година от проследяването, като до третата година бележи тенденция към намаляване на честотата, докато през петата година отново има пик.

Резултатите от анализа на CDAI при дебют на заболяването показват, че средната стойност на CDAI при пациентите, които са еднократно хоспитализирани е била $226,6 \pm 103,1$, а на тези, които са проследени са $270,2 \pm 138,3$. Проследяването на CDAI показва снижаване активността на заболяването през първата и третата година, след което отново нараства. (фиг.32)



Фиг. 32. Средна стойност на CDAI за период от дебюта до 6 г. след поставяне на диагнозата

Резултатите, представени на табл. 11 показват, че БК при нашите пациенти в периода на проследяване дебютира и остава с умерена активност до 6-тата година.

От гледна точка на възрастта не беше намерена определена тенденция на промяна в CDAI индекса.

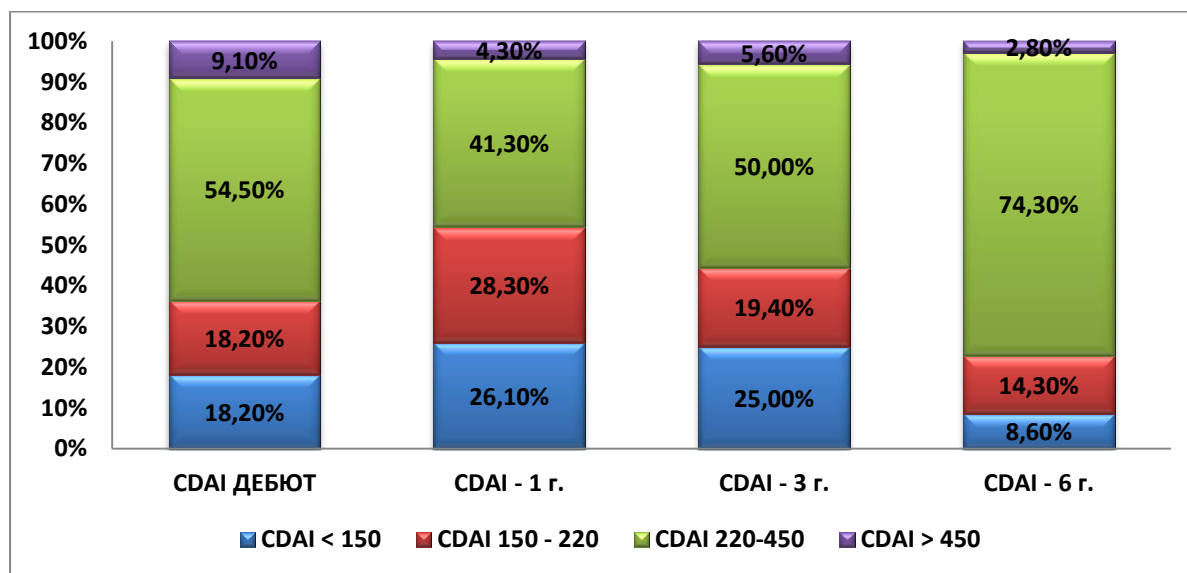
Според обхвата на заболяването може да се каже, че при дебюта и на първата година от проследяването пациентите с обхват L2 имат най-висок среден CDAI индекс (съответно 294,4 и 294,8). През третата година се наблюдава снижаване на CDAI при пациентите с обхват L1 и L2, но при пациентите с обхват L3, заболяването прогресира и на шестата година средният CDAI индекс достига 306,9.

Табл. 11. Разпределение според активността на заболяването, измерена чрез CDAI и Монреалска класификация на проследените пациенти с БК

Показател		Проследени пациенти с БК			
		дебют	1 г.	3 г.	6 г.
Възраст	A1	-	503,0	-	-
	A2	264,0 ± 144,1	235,7 ± 113,5	243,6 ± 130,5	272,7 ± 131,8
	A3	256,6 ± 93,9	240,6 ± 164,7	235,2 ± 108,3	288,2 ± 90,8
Обхват	L1	238,3 ± 127,8	220,7 ± 104,3	197,1 ± 130,1	255,8 ± 83,1
	L2	294,4 ± 148,2	294,8 ± 186,6	224,6 ± 135,9	269,9 ± 129,3
	L3	232,6 ± 98,2	229,7 ± 114,6	264,9 ± 108,9	306,9 ± 123,9
	L4	-	-	-	248,2
Протичане	B1	231,5 ± 134,7	256,0 ± 75,5	251,8 ± 148,5	218,6 ± 135,1
	B2	286,8 ± 111,4	228,8 ± 101,5	227,3 ± 105,8	287,1 ± 107,5
	B2+B3	262,0	244,3 ± 80,6	353,2 ± 111,7	360,7 ± 85,9
	B3	302,4 ± 107,2	318,4 ± 114,4	249,3 ± 42,9	199,8 ± 58,4
Перианална болест	P	377,7 ± 133,8	405,7 ± 152,1	320,0 ± 129,7	370,3 ± 77,4

Според протичането с най-висок CDAI индекс при дебюта и на първата година от проследяването са пациентите с пенетрираща болест (B3), съответно 302,4 и 318,4, докато на третата и петата година с най-висок CDAI индекс са пациентите със стриктурираща и пенетрираща болест (B2+B3), съответно 353,2 и 306,9.

Пациентите с перианална болест като цяло се характеризират с висока активност на БК, която се запазва във времето.



Фиг. 33. Динамика на активността на БК измерена чрез CDAI

Резултатите представени на фиг. 33 показват, че се наблюдава сигнификантна разлика в активността на БК при проследяването на пациентите ($p < 0,05$), като най-

добри резултати се наблюдават на първата година, където пациентите в ремисия и лека форма на БК са 54,40 %, след което заболяването започва да прогресира от гледна точка на активността.

На табл. 12 е показано разпределението на пациентите според възраст, обхват, протичане и наличието на перианална болест при дебют на заболяването.

Според възрастта пациентите във възрастова група А2 дебютират предимно с умерена активност на заболяването (58,80 %), докато пациентите във възрастовата група А3 с лека активност. С което нашите резултати доказват, че младата възраст (под 40 г.) е предиктор за тежка болест при БК, описан като един от рисковите фактори за развитие на тежка болест описани в Консенсуса на ECCO.[374]

Табл. 12. Разпределение според активността на заболяването и Монреалска класификация на проследените пациенти с БК

Показател		CDAI при дебют				p
		< 150	150 – 220	220 – 450	> 450	
Възраст	A1	-	-	-	-	< 0,05
	A2	23,50 %	5,90 %	58,80 %	11,80 %	
	A3	-	60,00 %	40,00 %	-	
Обхват	L1	14,30 %	14,30 %	71,40 %	-	> 0,05
	L2	9,10 %	18,20 %	54,50 %	18,20 %	
	L3	50,00 %	25,00 %	25,00 %	-	
	L4	-	-	-	-	
Протичане	B1	26,60 %	6,60 %	53,30 %	13,50 %	> 0,05
	B2	-	66,70 %	33,30 %	-	
	B2+B3	-	-	-	-	
	B3	-	25,00 %	75,00 %	-	
Перианална болест	P	-	33,30 %	33,30 %	33,30 %	> 0,05

Обхвата на заболяването показва, че с по-висока активност са пациентите с обхват L1 и L2, съответно 71,40 % и 54,50 % на CDAI 220 – 450, което отново потвърждава описаният като рисков фактор обхват на БК - L1 [352].

На първата година от проследяването се вижда, че отново младата възраст има по-висока честота на високата активност на БК, докато при пациентите във възрастова група А3 има разсейване на резултата. (табл. 13)

Обхвата и протичането на заболяването не показват значителна разлика, тъй като при всички пациенти има струпване на честотата в зоната на умерена активност на БК. (табл. 13)

Табл. 13. Разпределение според активността на заболяването и Монреалска класификация на проследените пациенти с БК на първата година

Показател		CDAI на 1 г.				P
		< 150	150 - 220	220 - 450	> 450	
Възраст	A1	-	-	-	100,00 %	< 0,001
	A2	22,60 %	29,00 %	48,40 %	-	
	A3	38,50 %	23,10 %	30,80 %	7,70 %	
Обхват	L1	23,10 %	30,80 %	46,20 %	-	> 0,05
	L2	27,30 %	18,20 %	45,50 %	9,10 %	
	L3	28,60 %	28,60 %	38,10 %	4,80 %	
	L4	-	-	-	-	
Протичане	B1	37,90 %	24,10 %	31,00 %	8,00 %	> 0,05
	B2	12,50 %	37,50 %	50,00 %	-	
	B2+B3	-	33,30 %	66,70 %	-	
	B3	-	25,00 %	75,00 %	-	
Перианална болест	P	-	40,00 %	60,00 %	-	< 0,05

Табл. 14. Разпределение според активността на заболяването и Монреалска класификация на проследените пациенти с БК за период от 3 години

Показател		CDAI за 3 г.				P
		< 150	150 - 220	220 - 450	> 450	
Възраст	A1	-	-	-	-	> 0,05
	A2	26,30 %	21,10 %	42,10 %	10,50 %	
	A3	25,00 %	18,80 %	56,20 %	-	
Обхват	L1	40,00 %	10,00 %	40,00 %	10,00 %	> 0,05
	L2	20,00 %	40,00 %	40,00 %	-	
	L3	20,00 %	20,00 %	55,00 %	5,00 %	
	L4	-	-	-	-	
Протичане	B1	34,80 %	21,70 %	39,20 %	4,30 %	> 0,05
	B2	25,00 %	-	75,00 %	-	
	B2+B3	-	-	75,00 %	25,00 %	
	B3	-	33,30 %	66,70 %	-	
Перианална болест	P	25,00 %	25,00 %	50,00 %	-	> 0,05

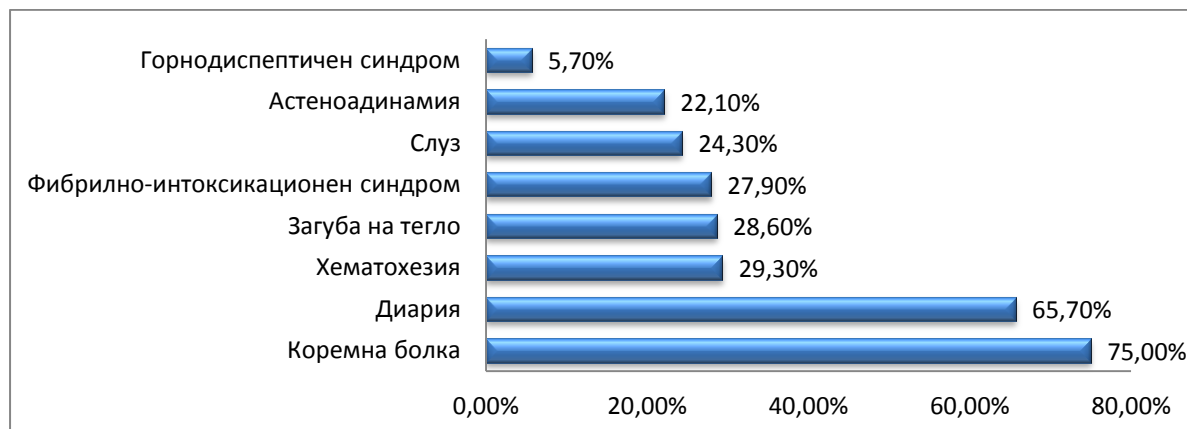
На табл. 14 и табл. 15 е представена активността на заболяването на третата и шестата година от проследяването на пациентите, като резултатите показват предимно преобладаване на умерената форма на активност на БК, независимо от възрастта, обхвата и протичането на заболяването.

Табл. 15. Разпределение според активността на заболяването и Монреалска класификация на проследените пациенти с БК за период от 6 години

Показател		CDAI за 6 г.				p
		< 150	150 - 220	220 - 450	> 450	
Възраст	A1	-	-	-	-	> 0,05
	A2	12,50 %	12,50 %	68,80 %	6,20 %	
	A3	5,60 %	16,70 %	77,80 %	-	
Обхват	L1	9,10 %	18,20 %	72,70 %	-	> 0,05
	L2	12,50 %	25,00 %	62,50 %	-	
	L3	7,10 %	7,10 %	78,70 %	7,10 %	
	L4	-	-	100,00 %	-	
Протичане	B1	10,00 %	20,00 %	70,00 %	-	> 0,05
	B2	9,10 %	18,20 %	63,60 %	9,10 %	
	B2+B3	-	-	100,00 %	-	
	B3	16,60 %	16,60 %	66,80 %	-	
Перианална болест	P	-	-	100,00 %	-	NA

2.1. Симптоматика на пациентите с БК

Болестта на Крон се манифестира под различни „маски“. Големото разнообразие от симптоми включва: коремна болка, редуция на тегло, астенодинамия, диария, хематохезия, фибрилноинтоксикационен синдром, горнодиспептичен синдром, слуз в изпражненията. Това прави трудна диагностиката при дебют на заболяването.



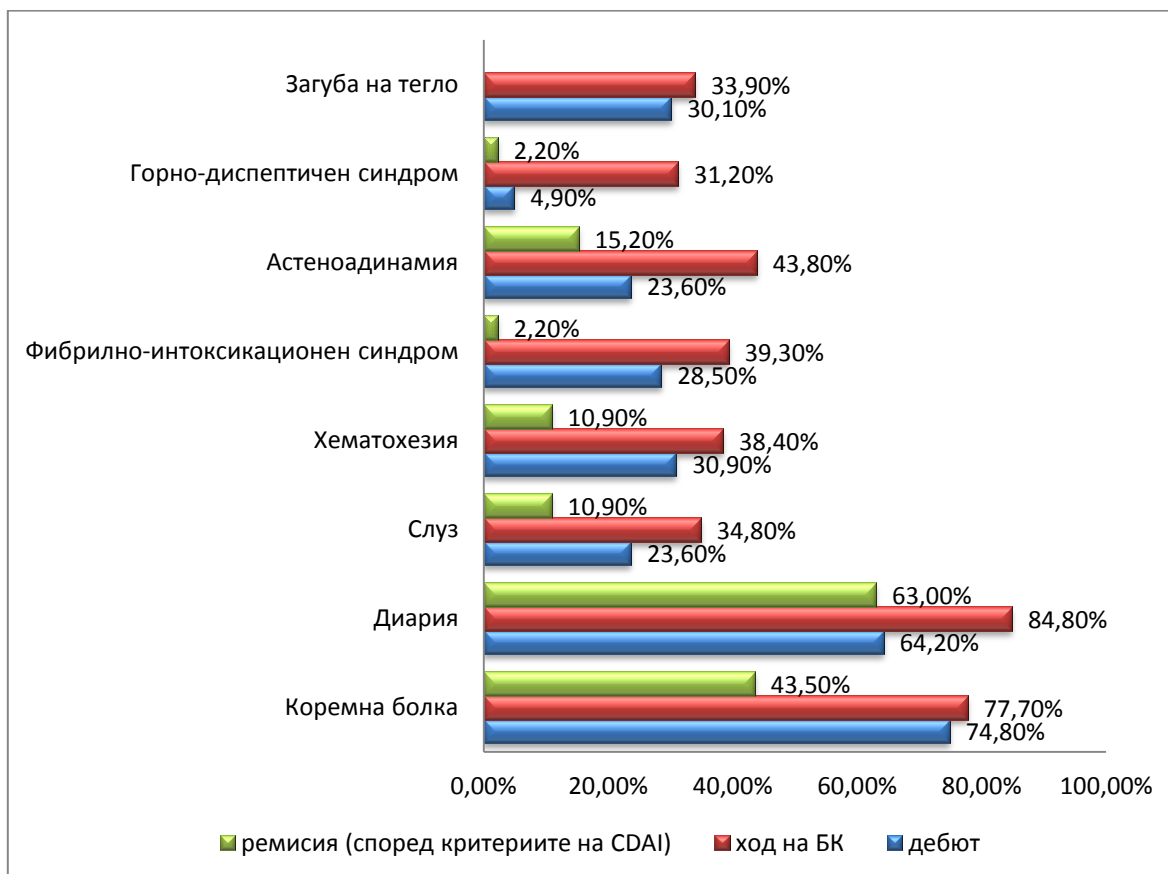
Фиг. 34. Симптомите при пациентите с БК при дебют

Според резултатите представени на фиг. 34 преобладават коремната болка и диарията, съответно- 75,00 % и 65,70 %.

Подобни са данните публикувани от П. Пенчев (2009), където диарията се среща при 92,94 %, а коремната болка се среща при 83,52 % от пациентите. [18]

За разлика от П.Пенчев в нашето изследване загубата на тегло е значително по-малко срещан симптом, съответно 74,11 % за пациентите на П.Пенчев и 28,60 % при нашите пациенти.

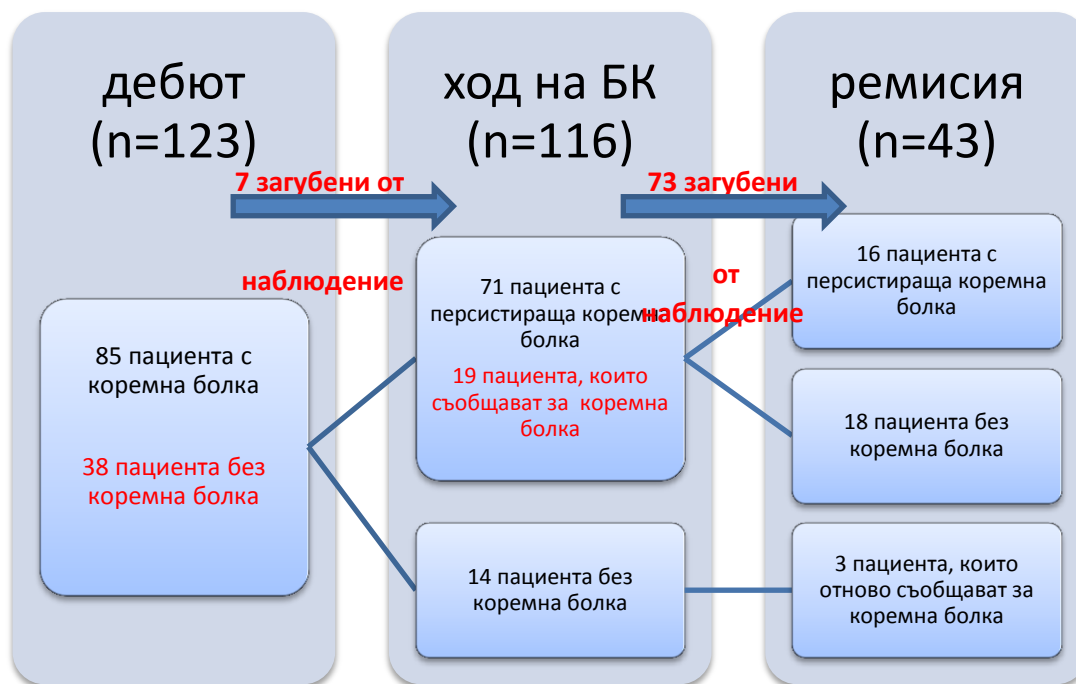
Проследяването на измененията на симптомите при дебют, в хода на болестта и по време на ремисия показва наличието на значима разлика при всички разглеждани от нас симптоми ($p < 0,05$). (фиг. 35)



Фиг. 35. Изменение в симптомите на БК при проследените пациенти

Независимо от това на какъв етап от заболяването се намира пациента при всички преобладават коремната болка, диарията и астеноадемията, които запазват високата си честота. Останалите симптоми бележат значителен спад в честотата по време на ремисия като загубата на тегло е единственият симптом, който е овладян и няма изява.

На фиг. 36 е представено изменението на **коремната болка** като често срещан симптом при пациентите с БК. Както се вижда при дебют 85 пациента имат коремна болка, в хода на заболяването при 71 пациента болката персистира, като в същото време се появява като оплакване при 19 пациента, които не са имали този симптом до момента. По време на ремисия болката се запазва при 16 пациента, а други 3-ма съобщават за повторна поява на симптома.



Фиг. 36. Проследяване изменението на коремно-болковия синдром

Резултатите представени на табл. 16 показват, че коремната болка при дебюта и в хода на болестта е по-изявена при пациенти А2, докато в ремисия в по-голяма честота се проявява като симптом при пациенти А3.

Табл. 16. Разпределение според наличието на коремна болка и Монреалската класификация на проследените пациенти с БК

Показател		Коремна болка			p
		Дебют (n=85)	Ход на БК (n=90)	Ремисия (n=19)	
Възраст	A1	3,60 %	1,30 %	-	> 0,05
	A2	69,00 %	53,80 %	44,40 %	
	A3	27,40 %	44,90 %	55,60 %	
Обхват	L1	40,50 %	30,80 %	33,30 %	< 0,05
	L2	35,70 %	25,60 %	27,80 %	
	L3	23,80 %	42,30 %	38,90 %	
	L4	-	1,30 %	-	
Протичане	B1	67,80 %	52,50 %	52,60 %	> 0,05
	B2	19,00 %	24,30 %	21,10 %	
	B2+B3	2,40 %	12,80 %	21,10 %	
	B3	10,80 %	10,40 %	5,20 %	
Перианална болест	P	8,20 %	13,30 %	15,80 %	> 0,05

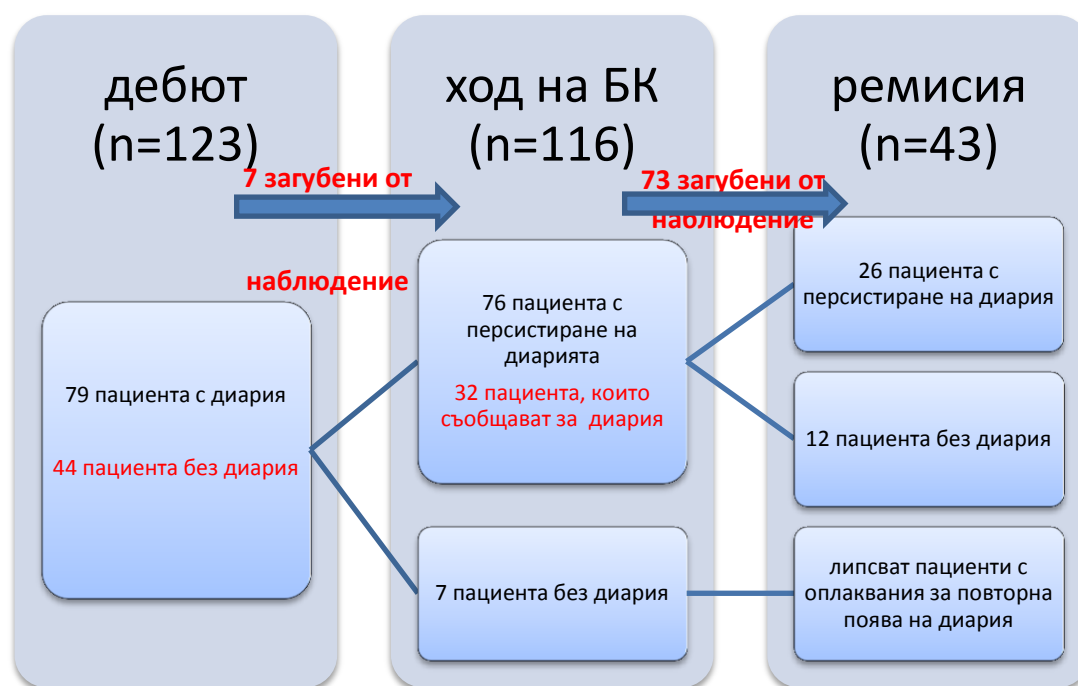
От гледна точка на обхвата на БК, при дебют на заболяването пациентите с L1 имат по-висока честота на коремната болка, докато в хода на заболяването и е процес на ремисия коремната болка най-често се среща при пациенти с обхват L3.

Относно протичането на заболяването повече от половината пациенти, тези с В1 имат коремна болка.

Резултатите показват тенденция към нарастване честотата на коремната болка при пациентите с перианална болест, независимо от етапа на заболяването.

Диарията е следващият най-често срещан симптом при пациентите с БК. Резултатите представени на фиг. 37. Те показват, че диарията като симптом при проследяване в етапите на заболяването персистира и е по-чест симптом в сравнение с коремната болка ($p < 0,05$).

При дебют на БК, диарията е изявен симптом при 79 пациента, като персистира при 76 в хода на заболяването. Също така се наблюдава поява на оплакването при други 32 пациента, които не са имали този симптом в началото. В процеса на ремисия изявата на симптома се запазва при 26 пациента, като не се съобщават данни за повторна изява на диарията при другите пациенти.



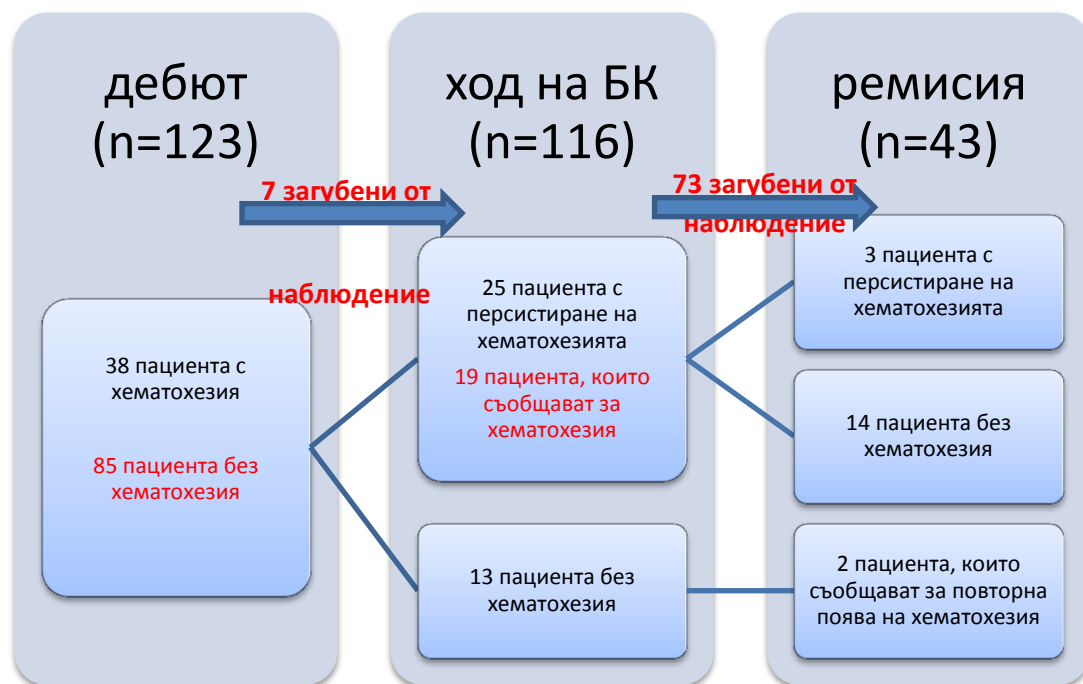
Фиг. 37. Проследяване изменението на диарийния симптом

На табл. 17 се вижда, че диарията е симптом, който се среща по-често при пациенти с А2 и В1, докато по отношение на обхвата на заболяването и диарията като симптом, най-често дебютират с диарийен синдром пациентите с L2, а в хода и в ремисия преобладават тези с обхват L3.

Табл. 17. Разпределение според наличието на диария и Монреалската класификация на проследените пациенти с БК

Показател		Диария			p
		Дебют (n=79)	Ход на БК (n=108)	Ремисия (n=26)	
Възраст	A1	2,80 %	1,20 %	-	> 0,05
	A2	60,60 %	50,00 %	53,80 %	
	A3	36,60 %	48,80 %	46,20 %	
Обхват	L1	19,70 %	25,60 %	26,90 %	< 0,05
	L2	52,10 %	26,80 %	34,60 %	
	L3	28,20 %	46,30 %	38,50 %	
	L4	-	1,20 %	-	
Прогичане	B1	74,70 %	55,50 %	69,20 %	> 0,05
	B2	15,50 %	24,70 %	15,40 %	
	B2+B3	-	11,10 %	3,80 %	
	B3	9,80 %	8,70 %	11,60 %	
Перианална болест	P	11,40 %	11,00 %	15,40 %	> 0,05

Хематохезията е друг често срещан симптом сред нашите пациенти. В дебюта на заболяването с това оплакване са 38 пациента, при които в хода на заболяването хематохезията персистира при 25 и в процеса на ремисия се запазва при 3-ма пациента. От друга страна в хода на заболяването хематохезията се появява като оплакване при 19 пациента, а при други 2 се наблюдава повторна поява на симптома по време на ремисия. (фиг. 38)



Фиг. 38. Проследяване изменението на симптома хематохезия

Резултатите представени на табл. 18 показват, че хематохезията е по-характерна като изява за пациенти А2, а в хода на БК и А3 и В1. По отношение обхвата на болестта се наблюдава сигнификантна разлика ($p < 0,05$), като по време на дебют пациентите с хематохезия са най-много с дебелочревна локализация (L2), докато в хода на заболяването преобладават тези с L3, а по време на ремисия с L1.

Табл. 18. Разпределение според наличието на симптома хематохезия и Монреалската класификация на проследените пациенти с БК

Показател		Хематохезия			p
		Дебют (n=38)	Ход на БК (n=44)	Ремисия (n=5)	
Възраст	A1	2,80 %	2,80 %	-	> 0,05
	A2	55,50 %	48,60 %	60,00 %	
	A3	41,70 %	48,60 %	40,00 %	
Обхват	L1	13,90 %	18,90 %	80,00 %	< 0,05
	L2	66,70 %	32,40 %	20,00 %	
	L3	19,40 %	48,70 %	-	
	L4	-	-	-	
Протичане	B1	91,70 %	62,20 %	40,00 %	> 0,05
	B2	2,80 %	18,90 %	20,00 %	
	B2+B3	-	13,50 %	-	
	B3	5,50 %	5,40 %	40,00 %	
Перианална болест	P	18,70 %	18,20 %	-	> 0,05

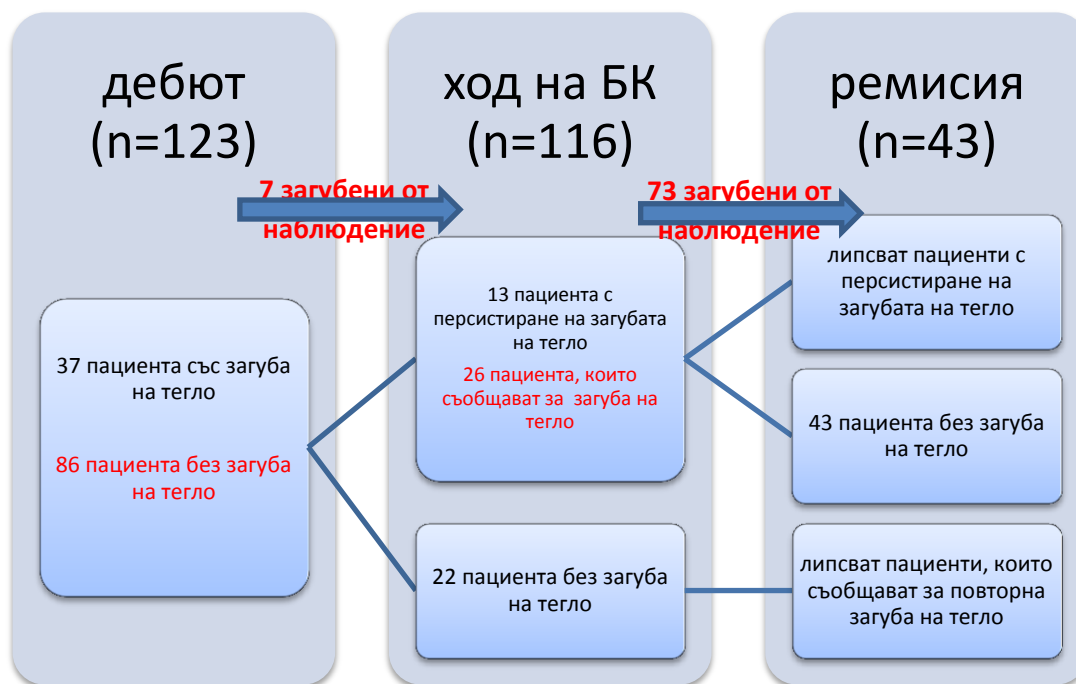
Последният детайлно разгледан симптом е **загубата на тегло**. Резултатите показват, че този симптом се среща само при дебюта на БК и в хода на заболяването. (фиг. 39 и табл. 19)

Загубата на тегло е симптом който персистира при около 1/3 от пациентите с това оплакване в хода на заболяването, като обаче се появява при нови 26, които до момента на се имали този проблем. При постигането на ремисия загубата на тегло не се наблюдава сред проследените пациенти, като всички, при които е имало подобно оплакване е постигнато овладяване на състоянието.

На табл. 19 е представено разпределението на пациентите според Монреалската класификация и загубата на тегло при дебют, в хода на заболяването и по време на ремисия.

Според възрастовият показател от загуба на тегло се оплакват предимно пациенти А2 (съответно 66,70 % и 47,10 %), а хода на БК и А3 (47,10 %). При протичането на БК най-висока честота както при дебют, така и в хода на БК имат пациентите с В1 (съответно 75,00 % и 47,10 %). Разлика се наблюдава само по отношение на обхвата на заболяването, като с най-голяма честота при дебют са пациентите с L2 (44,40 %), а в хода на заболяването с L2 (61,80 %). Включването на

тънкото черва в прогресията на обхвата на БК (L3), води до увеличаване броя на пациентите, които споделят за редукция на тегло.



Фиг. 39. Проследяване изменението на симптома загуба на тегло

Табл. 19. Разпределение според загубата на тегло и Монреалската класификация на проследените пациенти с БК

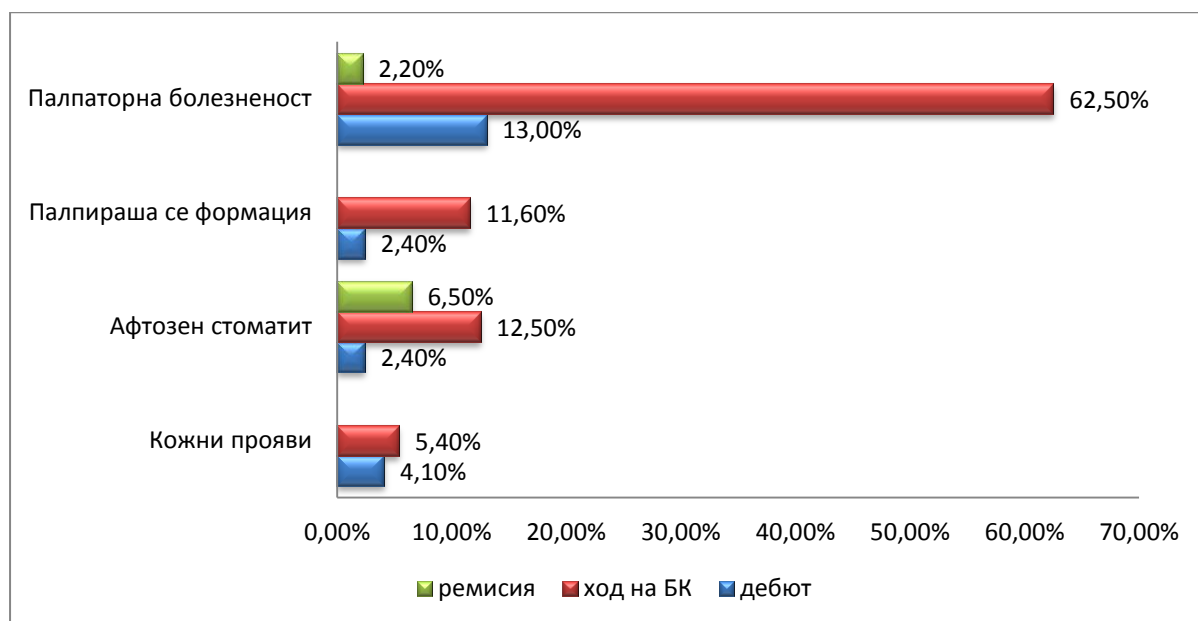
Показател		Загуба на тегло			p
		Дебют (n=37)	Ход на БК (n=39)	Ремисия (n=0)	
Възраст	A1	5,50 %	5,80 %	-	> 0,05
	A2	66,70 %	47,10 %	-	
	A3	27,80 %	47,10 %	-	
Обхват	L1	22,30 %	23,50 %	-	< 0,05
	L2	44,40 %	14,70 %	-	
	L3	33,30 %	61,80 %	-	
	L4	-	-	-	
Протичане	B1	75,00 %	47,10 %	-	> 0,05
	B2	16,70 %	20,60 %	-	
	B2+B3	-	23,50 %	-	
	B3	8,30 %	8,80 %	-	
Перианална болест	P	13,50 %	15,40 %	-	> 0,05

2.2. Физикален статус

Проследяване отклоненията от физикалния статус показва, че при дебют преобладават пациентите с палпаторна болезненост (11,40 %), последвани от пациентите с кожни прояви (пиодерма гангренозум и еритема нодозум) – 4,30 %.

При проследените ни пациенти в хода на БК най-често се наблюдава палпаторната болезненост, като резултатите се доближават до тези описани от П.Пенчев (2009) – 68,23 %.

Палпиращата се формация, афтозният стоматит и кожните прояви са значително по – рядко изявени. (фиг. 40)

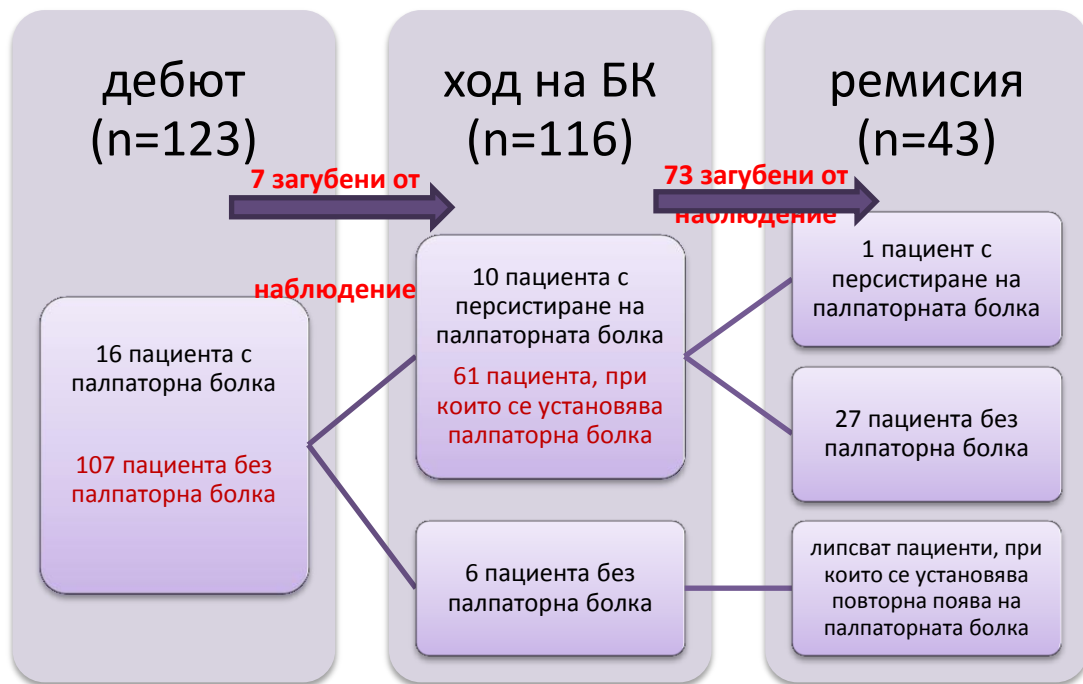


Фиг. 40. Физикален статус на проследените пациенти с БК

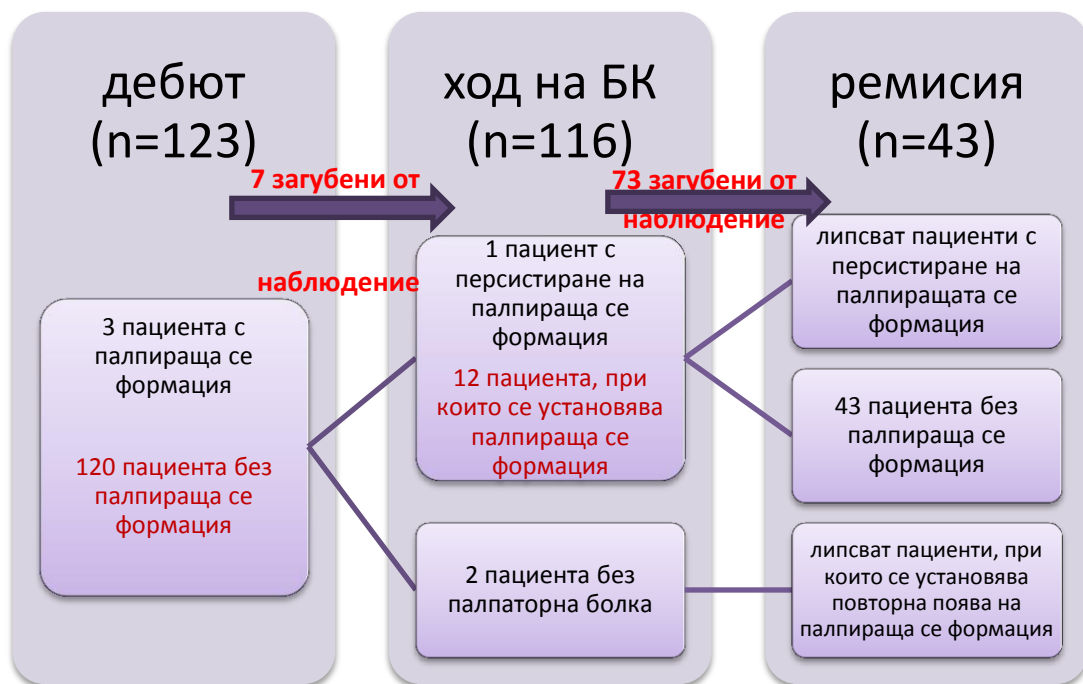
В хода на ремисия при по-голямата част от пациентите наблюдаваната „формация“ при палпация, както и кожните ЕКП, изчезват.

Установената при физикалния статус палпаторна болезненост се наблюдава основно в хода (при тласък) на БК и много рядко при пациенти, които са в ремисия (според CDAI). (фиг. 41)

Палпиращата се формация в корема, която е част от общия скор на CDAI е по-рядко наблюдавана в нашата извадка. (Фиг. 42)



Фиг. 41. Проследяване изменението на палпаторната болезненост в коремната област

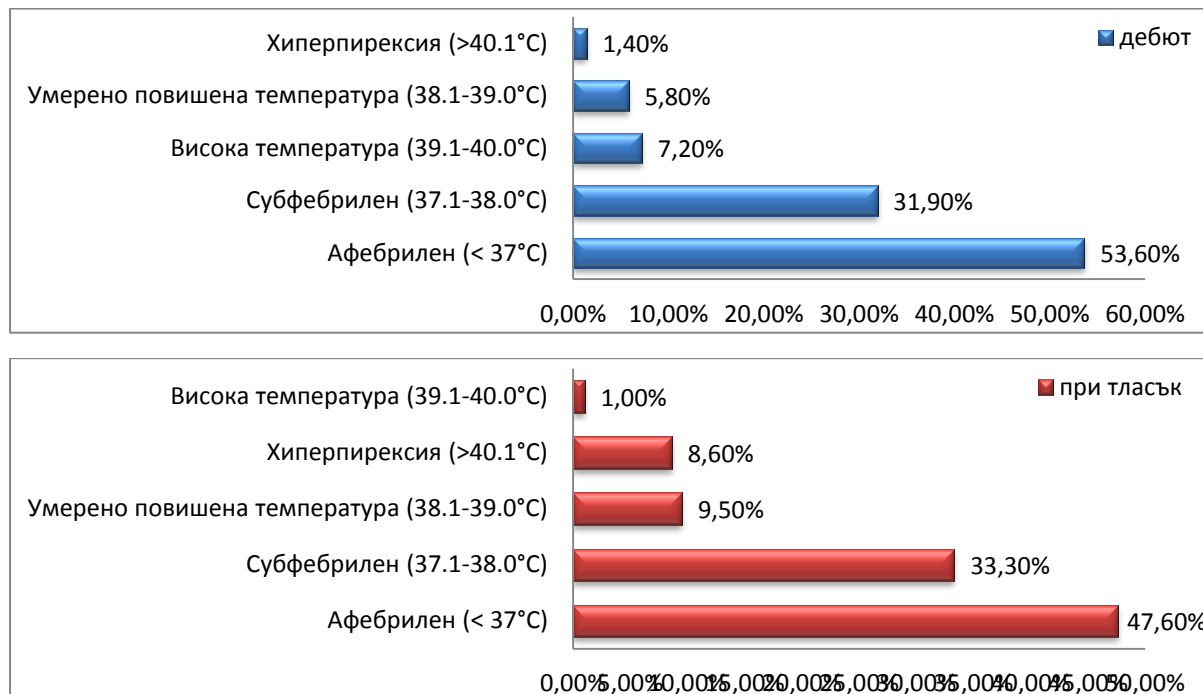


Фиг. 42. Проследяване изменението на палпираща се формация в областта на корема

Друг показател от физикалният статус е **температурата** на пациентите, като в нашата извадка при дебют повишена температура се наблюдава при 27,90 %. Резултатите от нашето изследване са значително по-ниски от тези описани от П. Пенчев – 42,35 %.

Значителната част от пациентите са афебрилни както при дебют така и при тласък на заболяването. (фиг. 43)

Следващата по-честота група е на субфебрилните пациенти, като се наблюдава лек превес по време на тласък.



Фиг. 43. Температура на проследените пациенти с БК

На табл. 20 е представено изменението на температурата при дебют и при тласък, като в червено са оцветени случаите на влошаване на показателя, а в зелено на подобряване. Синият цвят означава запазване на състоянието. Според така представените данни подобрене се наблюдава при 12 пациента, влошаване при 22 пациента (21 пациента с ЕИП, като при 10 от тях се наблюдават и интестинални усложнения) и при 25 пациента не се наблюдава динамика в отклоненията на температурата.

Табл. 20. Проследяване на измененията в температурата на пациентите с БК при дебют и по време на тласък

Тласък \ Дебют	Температурна група			
	Афебрилен	Субфебрилен	Умерено повишена температура	Висока температура
Афебрилен	18	12	3	1
Субфебрилен	8	6	3	2
Умерено повишена температура	1	-	-	1
Висока температура	2	-	-	1
Хиперпирексия	-	1	-	-

2.3. Клинико-лабораторни показатели

Изследването на лабораторните показатели при поставяне на диагнозата в нашата извадка, сравнени с тези на П. Пенчев показват, че по отношение на СУЕ, Фибриноген, Хипоалбуминемия и Анемия са значително по ниски. При левкоцитозата по-високи резултати се наблюдават в нашата извадка, докато при тромбоцитозата не се наблюдава съществена разлика. (фиг. 44)



Фиг. 44. Сравняване на лабораторните показатели за възпаление при поставяне на диагнозата БК

Разгледани в динамика лабораторните показатели показват, значима разлика между честотата в дебют и в ход на БК при проследените пациенти само по отношение на серумното Fe под нормата, като значително по-често се среща при дебют на БК ($p < 0,05$) – 76,00 % към 27,70 %. Леко завишена при дебют е честотата и на анемията, левкоцитозата, тромбоцитозата, CRP над нормата и хипоалбуминемията. От друга страна в хода на БК се наблюдава по-висока честота на ускорено СУЕ. (фиг. 45)

Най-често срещаните лабораторни отклонения както при дебют, така и при проследяване остават: Хипоалбуминемия, повишен фибриноген, ниско серумното Fe, повишени стойности на CRP, левкоцитоза, тромбоцитоза и анемия.

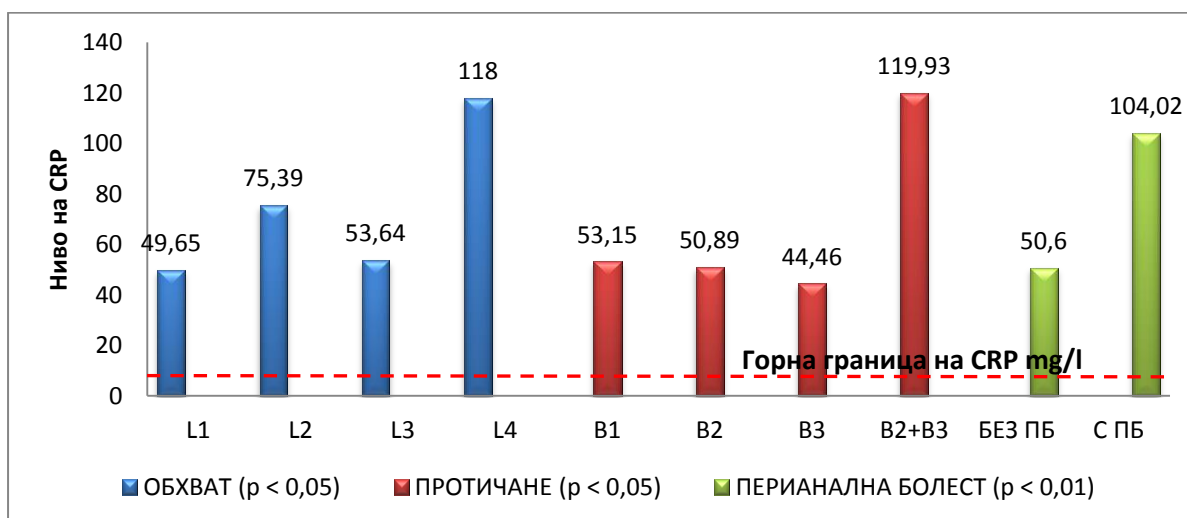
Шест пациента от еднократно хоспитализираните с БК и 50 от проследените пациенти са с доказана ЖДА (нисък хемоглобин и ниско желязо) при дебют на заболяването.



Фиг. 45. Лабораторни показатели за възпаление в динамика при проследените пациенти (n=123)

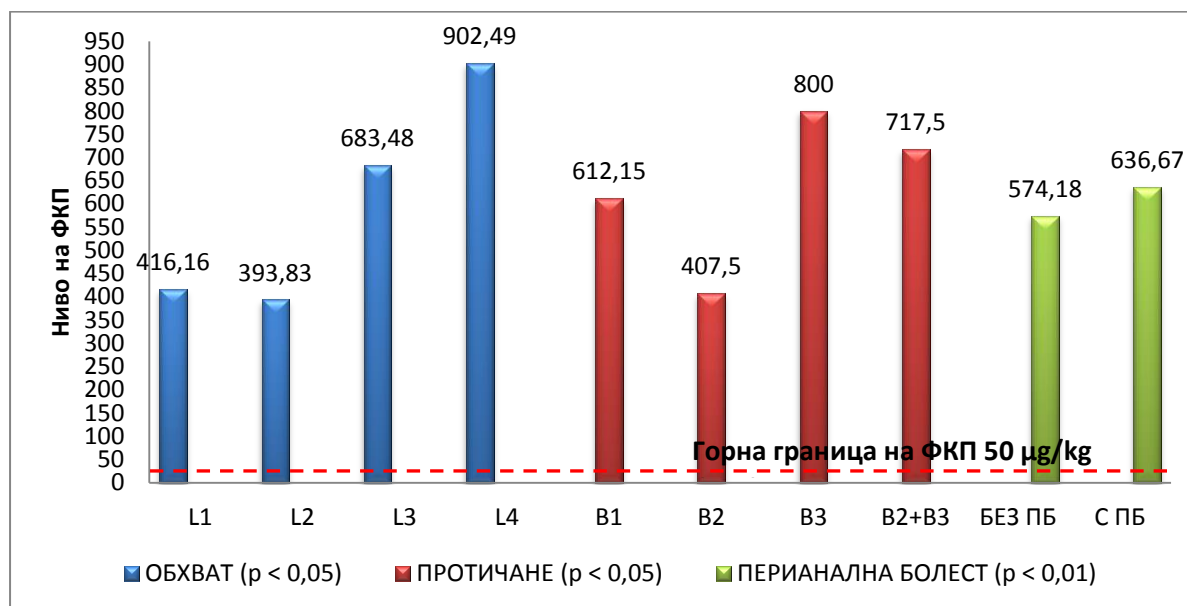
Резултатите представени на фиг. 46 показват, че CRP корелира с обхвата, протичането и перианалната болест в хода на БК, с което доказваме данните от литературата [37, 216, 395].

С най-високи стойности на CRP са пациенти с обхват L4 (118), протичане – B2 + B3 (119,93) и наличието на перианална болест (104,02).



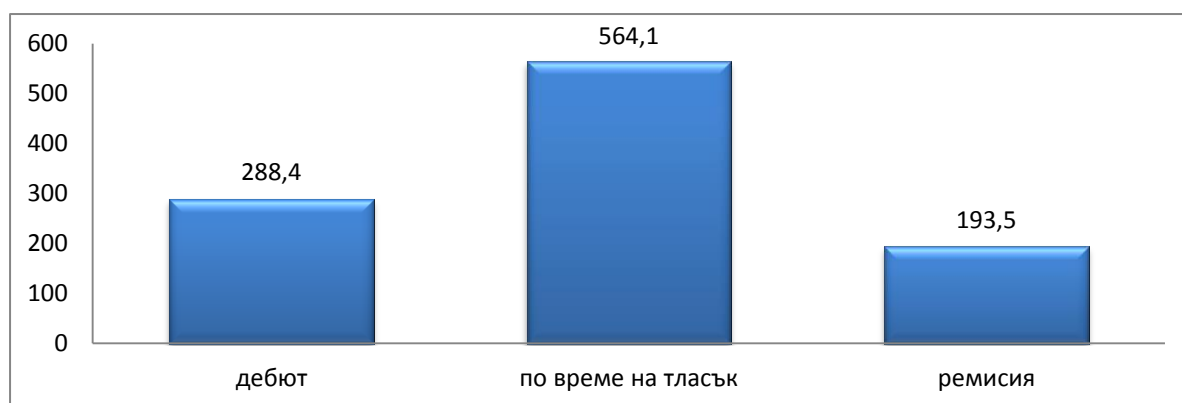
Фиг. 46. Нива на CRP според обхват, протичане и перианална болест

Фекалният калпротектин е биологичен маркер с висока предиктивна стойност при доказване вероятността за тласък при пациенти с БК (фиг. 47). [11, 12]



Фиг. 47. Нива на ФКП според, обхват, протичане и перианална болест

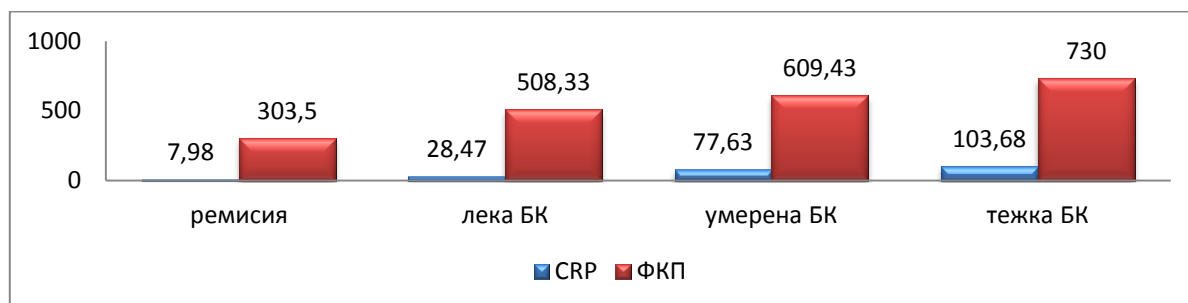
Според стойностите на ФКП на пациентите в нашата извадка може да се каже, че най-застрашени от тласък на БК са пациентите с обхват L4 и L3, протичане B3 и B2+B3 и наличието на перианална болест. Резултатите ни представени на фиг. 48 доказват тези описани от други автори [68, 190, 212, 300, 301, 329, 330, 344], а именно, че ФКП има значително по-високи стойности при тласък на БК, като понякога повишаването му предшества появата на клинични прояви, свързани с тласък на заболяването.



Фиг. 48. ФКП при проследените пациенти с БК

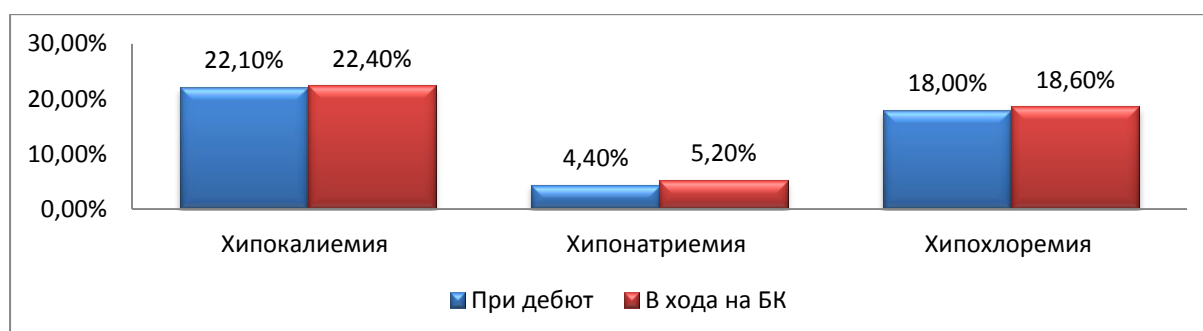
На фиг. 49 е показана зависимостта на CRP и ФКП с тежестта на заболяването. От получените резултати, можем да кажем, че и двата биологични маркера могат да се

използват като надеждни за определяне тежестта на БК. Колкото по-високи са стойностите на CRP и ФКП, толкова по-тежка в БК.



Фиг. 49. Нива на CRP и ФКП според тежестта на заболяването (CDAI)

Изследването на диселектролитемията при проследените пациенти отново показва по-висока честота на пациентите с хипокалиемия, както при дебют, така и в хода на БК, следвани от пациентите с хипохлоремия. (фиг. 50)



Фиг. 50. Диселектролитемия при проследените пациенти

Понякога наличната хипонатриемия може да се свърже с появата и прогресията на астено-динамичния синдром.

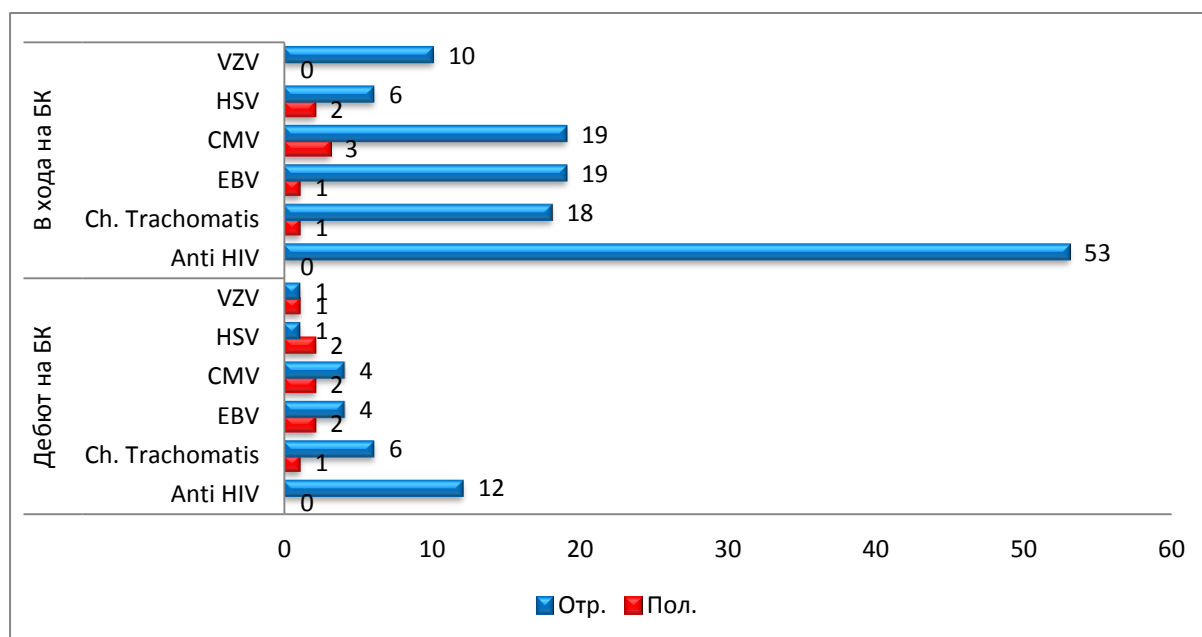
Изследването на копрокултури насочващо за промени в микробиотата е извършено при 103 пациенти. Само при един е установен положителен резултат за *candida albicans* в хода на БК.

При дебют на заболяването за *Clostridium Difficile* са изследвани 17 пациента, от които с положителен резултат са били трима. По време на тласък са изследвани 64 пациента, от които положителен резултат е наблюдаван при 5. При един от пациентите се наблюдава повторна поява на *Clostridium Difficile* инфекцията (CDI) след започване на лечение с AntiTNF.

По време на ремисия (според CDAI) са изследвани поради поява на диаричен синдром 8 пациента, от които при един се наблюдава положителен резултат за CDI.

На фиг. 51 са представени част от резултатите от скрининг за опортюнистични инфекции при дебют и в хода на проследяване на БК.

При тези пациенти с повишен титър на IgM антитела при дебют и в хода на проследяването е проведено лечение с подходяща таргетна антивирусна терапия в хода на лечението на основната болест до негативизиране на титъра на IgM антителата.



Фиг. 51. Опортюнистични инфекции при проследените пациенти – титър на IgM антитела

Резултатите от скрининга за налични хепатотропни вируси (HBs антиген, анти HBs Total, анти HBs антитела и анти HCV) както и нивото на размножаващ се вирус ще бъдат описани отделно.

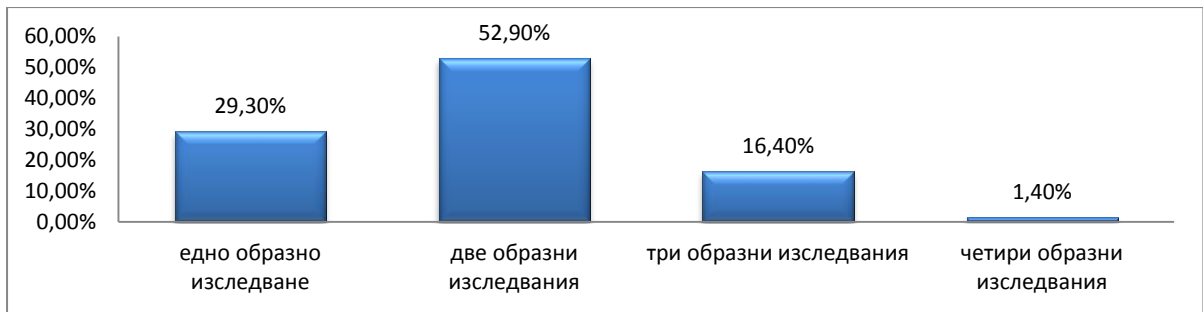
2.4. Образни изследвания

На групата от 140 пациента с БК са извършени общо 266, като при много пациенти има 2 и повече видове, използвани образни методи (фиг. 52).

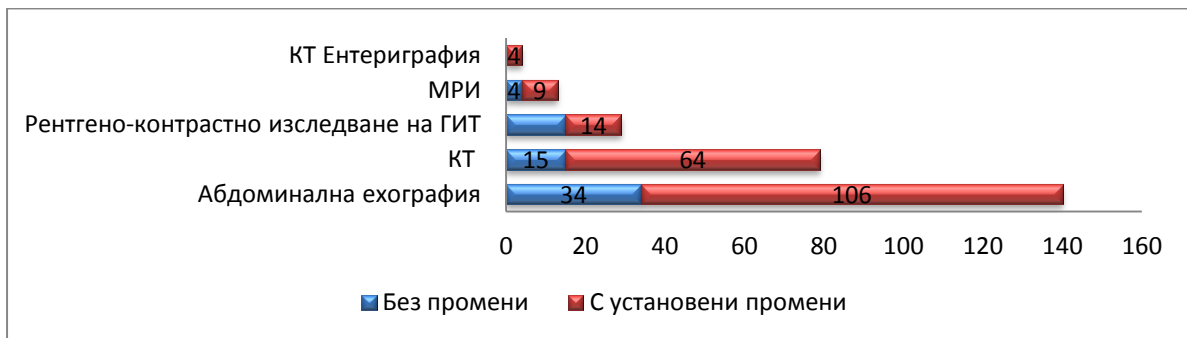
Всички 140 пациента имат извършена абдоминална ехография, като 29,30 % остават само с това образно изследване, при останалите пациенти се прилагат и други образни методи.

На фиг. 53 са представени броят на извършените видове образни изследвания и броя на установените промени.

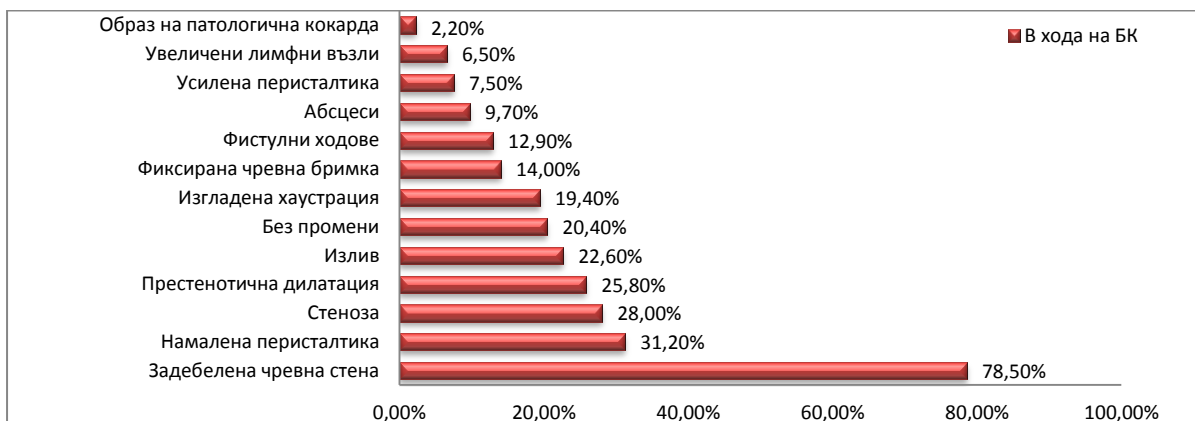
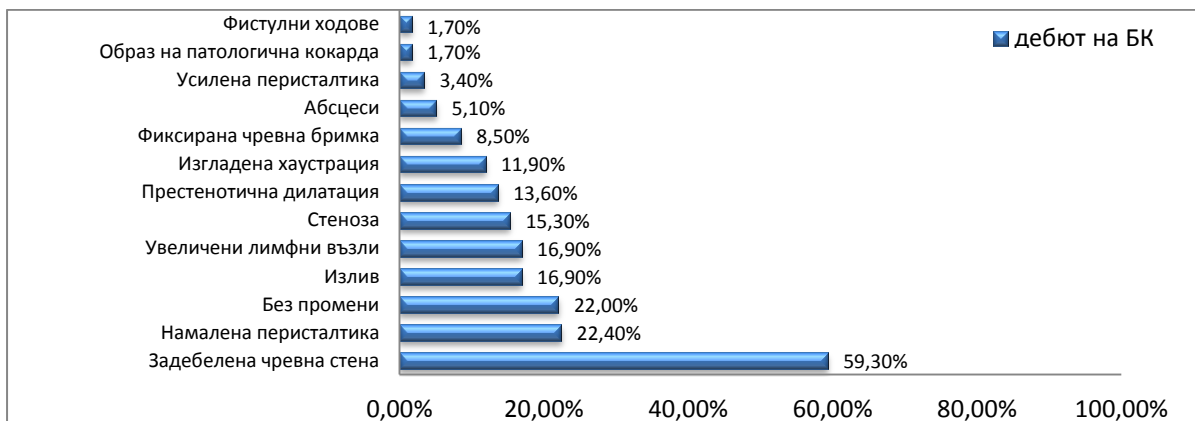
В нашата извадка, най-често срещаната комбинация от извършени образни изследвания е абдоминална ехография и КТ на абдомен. Резултатите показват, че при 56 пациента има потвърждаване от КТ на установените чрез абдоминалната ехография промени. При 8 пациента се установяват промени чрез КТ, които не са били диагностицирани при проведената абдоминална ехография. Липса на промени и от двата метода се установяват при 5 пациента, а при 10 е отбелязано наличието на промяна при абдоминална ехография, която не се доказва с последващото КТ.



Фиг. 52. Относителен дял на броя образни методи, използвани при един пациент



Фиг. 53. Брой на установените промени при различните видове образни методи



Фиг. 54. Установени промени, чрез образни методи при проследените пациенти с БК

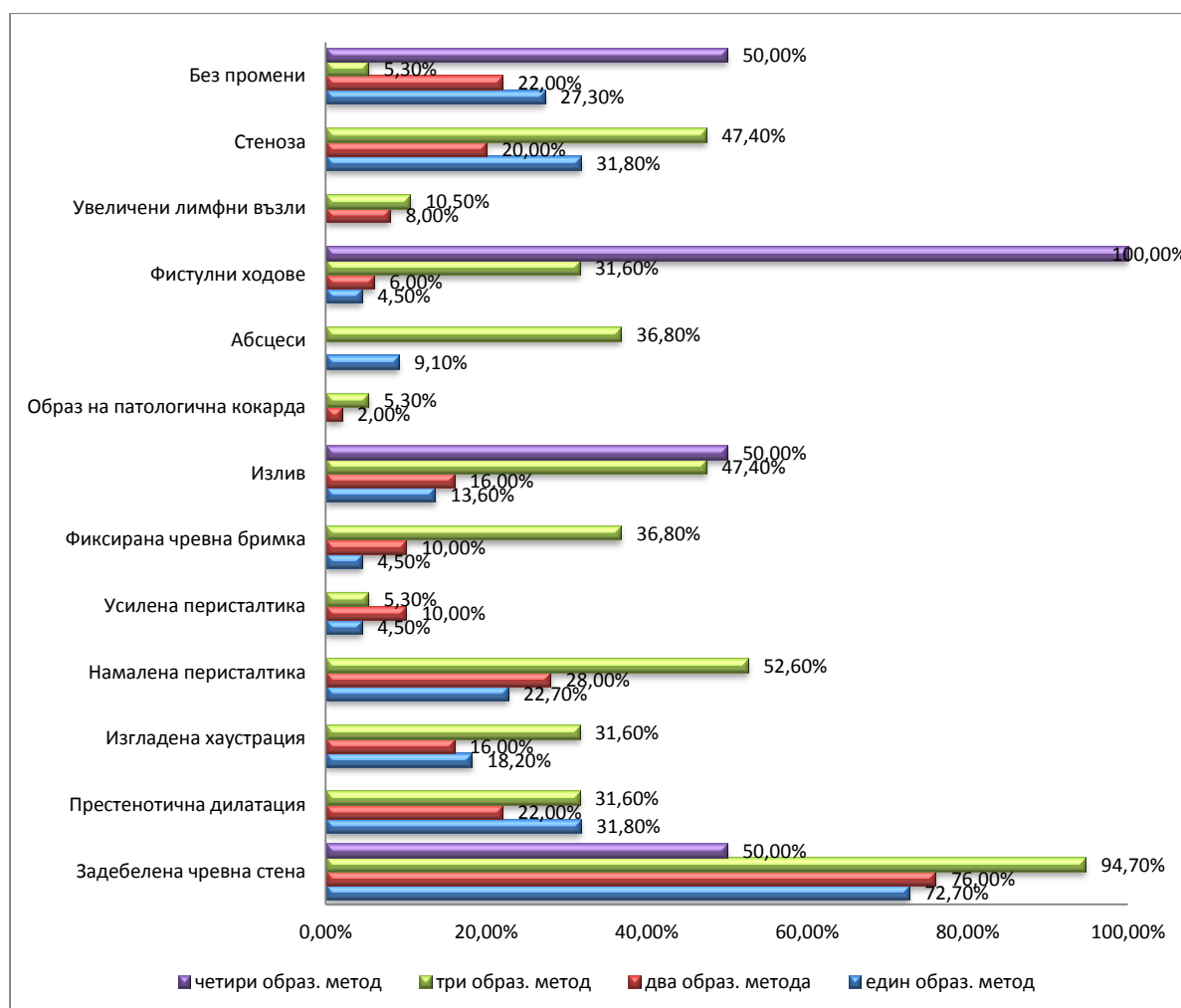
Най-често установяваната промяна е задебелената чревна стена и намалената перисталтика при дебют.

Динамиката на установените промени при дебют и в хода на заболяването показва, че с изключение на увеличените лимфни възли, при всички останали промени се наблюдава завишена честота в хода на заболяването. (фиг. 54)

На фиг. 55 са представени резултатите от броя използвани методи за установяване на промените при БК.

Резултатите показват, че за установяване на задебелена чревна стена, излив и фистулни ходове са използвани четири образни метода, докато при останалите промени методите варират от един до максимум три.

Може да се обобщи, че абдоминалната ехография е била въвеждащо изследване, което насочва за налични промени, които са детайлизирани и чрез другите образни методи, като при усложненията се е налагало повтарянето на образни изследвания. Най-чест повтарящ се метод в хода на проследяването е абдоминалната ехография. [19]



Фиг. 55. Установени промени, чрез образни методи при проследените пациенти

При изследването на обхвата на установените промени при дебют и ход на заболяването не беше намерена съществена разлика, като средната стойност на дължината на промените при дебют е била $11,38 \pm 6,47$ см. (минимална 4 см., максимално – 30 см.), а в хода на БК е $11,92 \pm 8,05$ см. (минимална 4 см., максимална – 40 см.).

При 4 пациента е направен контрастно усилен ултразвук (КУУЗ), с който е потвърдена диагнозата и налично усложнение (абсцесна кухина).

В съвременната диагностика ендоскопията се приема като „златен стандарт“ за диагностициране на заболяването, но не и като метод за определяне активността на БК поради разнообразието и разпръснатостта на ендоскопските находки.

Табл. 21 Установени ендоскопски промени чрез ФГДС на проследените пациенти с БК

	Хранопровод (n=31)		Стомах (n=31)		Дуоденум (n=31)	
	дебют	ход	дебют	ход	дебют	ход
Единични язви	1		1		2	
Множество язви		1				
Гранулираност				1		
Оточна лигавица			17	16	6	6
Атрофия					7	9
Без промени	30	30	13	15	16	18

При извършването на ФГДС не бяха намерени стеноза, псевдополипоза, паваж и намален съдов рисунок при изследването на хранопровода, стомаха и дуоденума.

В хранопровода бяха установени един тип промени – единични язви при дебют и при един пациент – множество язви с подкопани ръбове.



Фиг. 56. Ендоскопски промени при БК със засягане на хранопровода (собствен материал)

Изследването на стомаха показва следните ендоскопски промени: при дебют на БК – при един пациент се наблюдаваха единични язви на лигавицата, а при 17 оточна лигавица. В хода на БК при един пациент беше установена гранулираност на лигавицата, а при други 16 – оточна лигавица.

В дуоденума при дебют на заболяването бяха установени три вида промени: единичните язви при двама пациента и отточната лигавица при шест пациента се

наблюдава и атрофия при 7 пациента, като в хода на БК пациентите стават 9 с тази промяна.

На табл. 22 са представени установените ендоскопски промени при извършена илеоколоноскопия. Изследването е извършено при всички пациенти в хода на проследяване на БК многократно.

При всички изследвани сегменти на дебело черво и терминален илеум най-често установяваната промяна е оточна лигавица, както при дебют, така и в хода на БК. При огледа на терминален илеум друга често срещана промяна при дебют са единичните язви, които запазват високата си честота и в хода на БК.

При описанието на Баухиниевата клапа освен отточната лигавица, която има извяена честота както при дебют, така и в хода на заболяването, се установява и прогресия на стенотичните промени в хода на БК.

Изследването на отделните сегменти на дебелото черво показва поява и нарастване на честотата на псевдополипозата, паважните изменения, както и повишаване честотата на язвите – единични и множествени.

При всички пациенти в хода на проследяването е извършена илеоколоноскопия, като при част от пациентите (~ 25 %) не е било възможно да се канюлира терминален илеум поради оточност, начални стенотични промени на Баухиниевата клапа или поради технични причини (извършване на манипулацията без анестезия и повишена чувствителност от страна на пациента).

При дебют на БК при част от пациентите първоначалното изследване на ГИТ е извършвано в други клинични центрове и описаните промени при ФГДС/илеоколоноскопия не дават подробна и/или пълна информация.

Ендоскопските промени на сегментите на дебелото черво в хода на проследяване на БК са твърде разнообразни. Докато при Баухиниевата клапа се наблюдава предимно оточност и стенотични изменения, а в терминален илеум – оток (23 пациента) и единични язви (13 пациента). (табл. 22)

Не трябва да се забравя, че ендоскопската интерпретация е субективен метод, който дори и при експертни групи не води до точна възпроизводимост и съвпадение на описаните промени.

Табл. 22. Установени ендоскопски промени чрез илеоколоноскопия на проследените пациенти

	Терминален илеум		Баухиниева клапа		Колон асценденс		Колон трансверзум		Колон десценденс		Колон сигмоидеум		Ректум	
	дебют	ход	дебют	ход	дебют	ход	дебют	ход	дебют	ход	дебют	ход	дебют	ход
Единични язви	11	13	1	4	9	8	10	10	8	12	21	16	14	12
Множество язви	1	7	1	3	7	9	11	13	12	8	11	10	2	4
Гранулираност	1	2				2				3		1		
Оточна лигавица	12	23	11	20	11	14	16	21	29	25	38	18	30	29
Стеноза	1	4	2	11		1	2	2	1	3	3	7	1	2
Псевдополипоза	1	2		1	1	10	5	10	10	16	9	17	2	5
Паваж	1				1	2	4	5	9	11	8	7	1	4
Намален съдов рисунок	1				3	6	4	9	7	13	10	13	3	11
Без промени	8	11	17	19	26	32	28	35	33	43	33	40	37	45

2.5. Екстраинтестинални прояви на БК

Прави впечатление разнообразието на ЕИП преди поставяне на диагнозата БК.

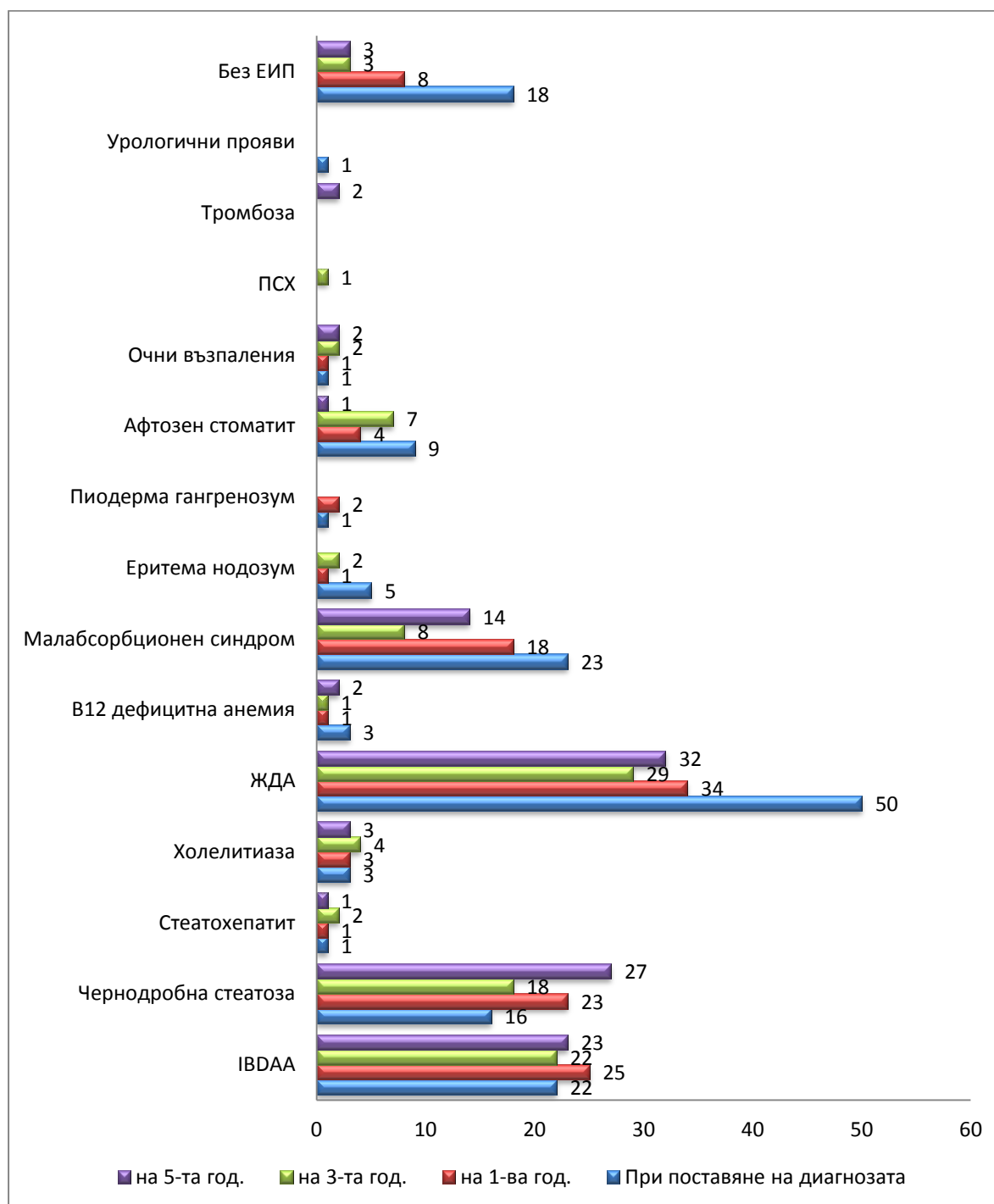


Фиг. 57. Екстраинтестинални прояви преди и при поставяне на диагнозата БК – брой пациенти

Най-често се срещат ЖДА и IBD асоциирана артропатия (IBDAA), които към момента на поява на съответните оплаквания не е било възможно да се свържат с основната болест. Неслучайно някои автори представят IBD като системно заболяване

с предимно изява от страна на ГИТ. В повечето литературни източници [53, 54, 97, 98, 140] обаче се говори за ЕИП на БК. При поставяне на диагнозата БК значителната част от установените промени прогресират, като се появяват и нови. (фиг. 57)

Към момента на поставяне на диагнозата БК се наблюдава нарастване честотата на ЖДА, както и поява на нови ЕИП, като В12 дефицитна анемия, ПСХ и урологични прояви. Установява се нарастване честотата на ЖДА, малабсорбционен синдром, чернодробна стеатоза, афтозен стоматит и IBDA.



Фиг. 58. Екстраинтестинални прояви при проследяване на БК – брой пациенти

На фиг. 58 е представена динамиката на ЕИП при проследените пациенти, за период от една, три и пет години. Резултатите показват, че отново се наблюдава повишена честота на описаните при поставяне на диагнозата БК, ЕИП. За проследения период с висока честота се открояват ЖДА, IBDAA и чернодробната стеатоза, които запазват постоянно висока тенденция на изява.

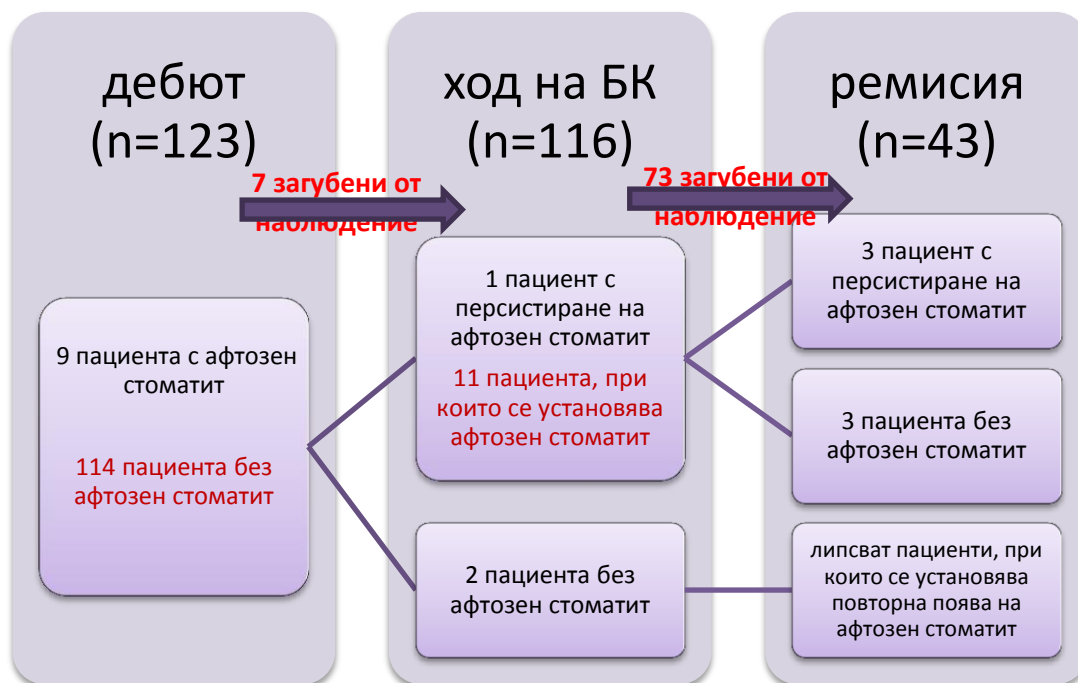
Най-често представените при разкриване на диагнозата БК, ЕИП са: ЖДА (50 пациента), малабсорбционен синдром (23 пациента) и IBDAA (22 пациента). Има само 18 пациента с БК (12,80 %) без ЕИП към момента на поставяне на диагнозата. (фиг. 58)

Проследяването на третата и петата година показва, че ЖДА и малабсорбционният синдром са овладени в хода на лечението и намалява броя на пациентите с тези ЕИП. С подобряване на храненето, повишаването на ИТМ, овладяване на коремно-болковия и други синдроми и провежданото лечение, нараства честотата на чернодробната стеатоза, но не и на стеатохепатита (фиг. 58).

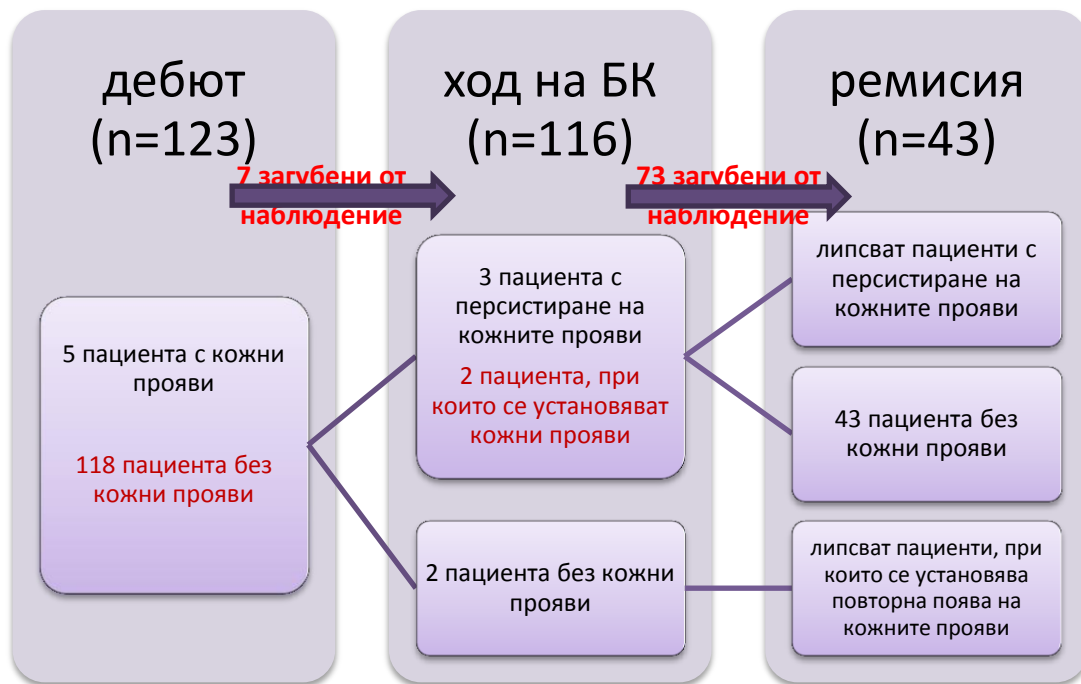
IBD асоциирана артропатия персистира като ЕИП и не показва значима динамика при проследяване в рамките на пет години (фиг. 58).

За разлика от ЯК, при който тромботичните усложнения са често срещани [4], при БК в хода на проследяване, се установяват двама пациента с тромбози. Нашето наблюдение съвпада с литературните данни, че при ЯК има по-висока честота на тромботичните усложнения. [4]

На фиг. 59 и фиг. 60 е представено проследяването на афтозния стоматит и кожните прояви при пациентите с БК.



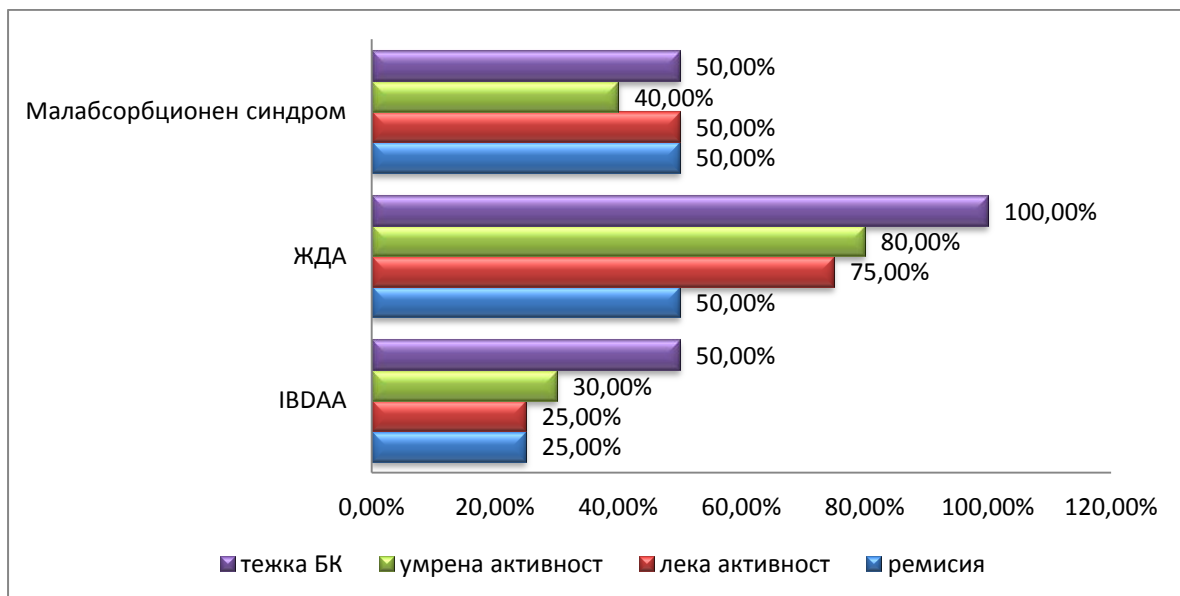
Фиг. 59. Проследяване наличие/отсъствие на афтозен стоматит



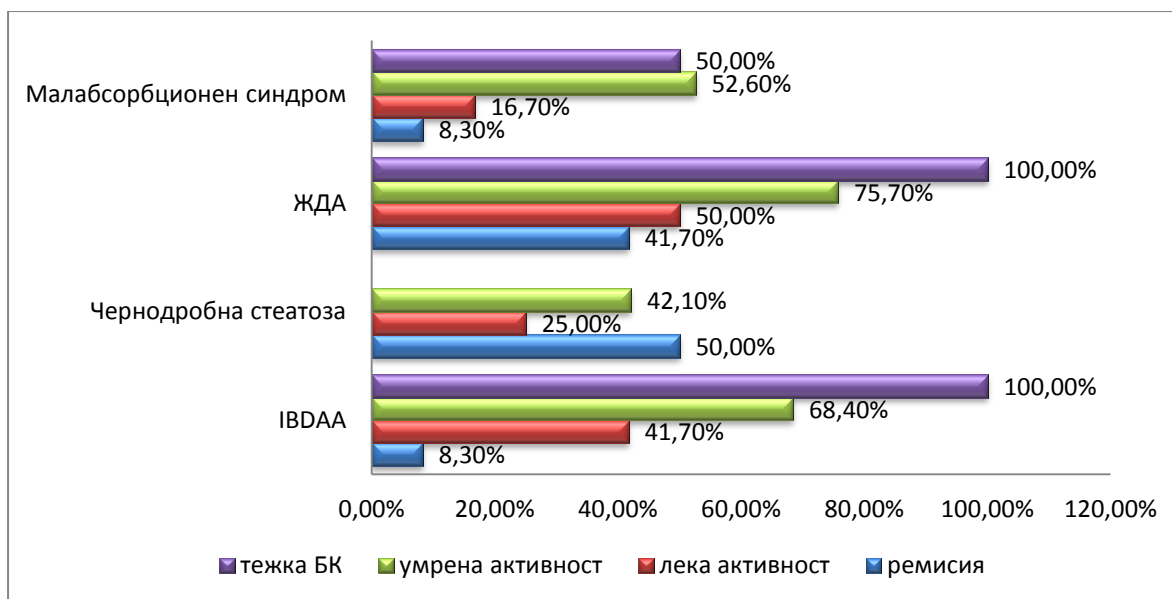
Фиг. 60. Проследяване поява/изчезване на кожни прояви

Резултатите представени на фиг. 61 показват, че при поставянето на диагнозата, ЖДА се откроява с най-висока честота при пациентите с тежка БК.

Всички пациенти от нашето проследяване с тежка активност на БК имат анемичен синдром. IBDAА и малабсорбционен синдром се срещат при половината от случаите.

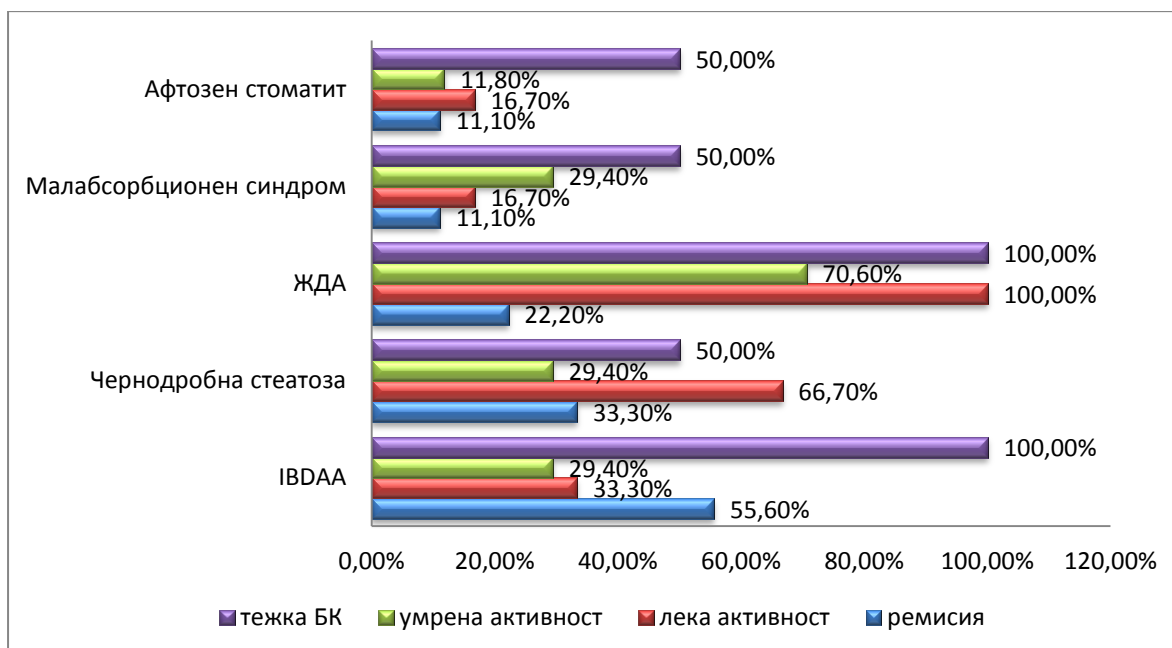


Фиг. 61. Екстраинтестинални прояви и тежест на БК при проследените пациенти при поставяне на диагнозата



Фиг. 62. Екстраинтестинални прояви и тежест на БК при проследените пациенти на 1 год.

На първата година от проследяването се появява и чернодробната стеатоза като ЕИП със завишена честота при пациентите с БК, въпреки, че пациентите с този вид ЕИП нямат тежка форма на заболяването. (фиг. 62) Но за разлика от дебюта през първата година от проследяването се наблюдава повишен относителен дял на пациентите с тежка БК с IBD асоциирана артропатия, която се изравнява по честота с ЖДА при тежка форма на заболяването и се среща при всички пациенти.

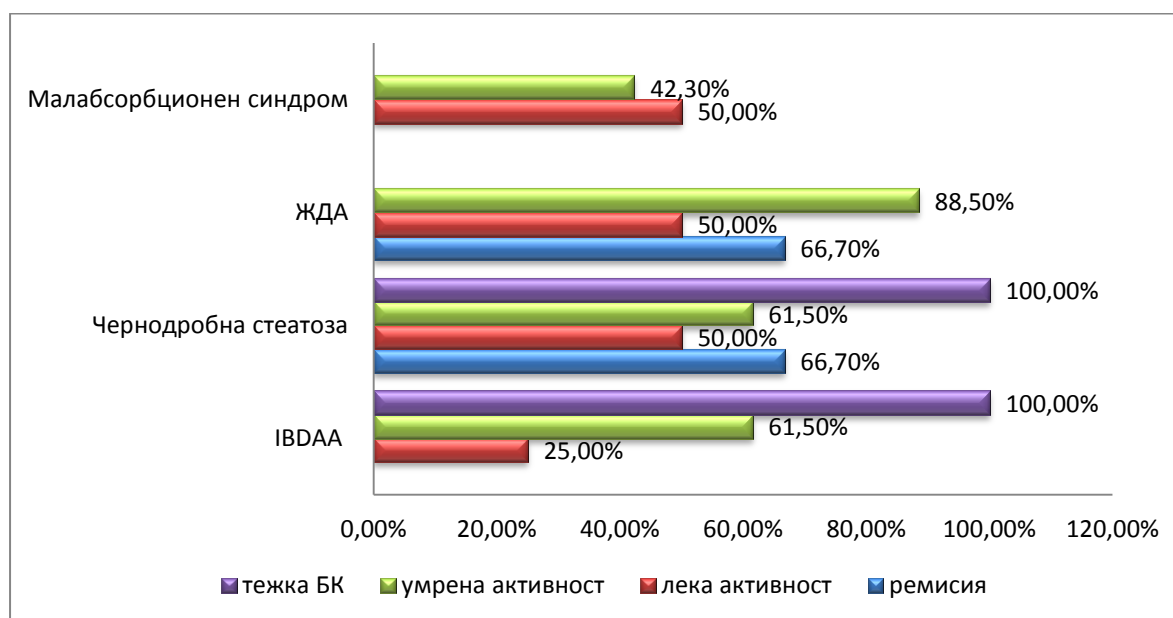


Фиг. 63. Екстраинтестинални прояви и тежест на БК при проследените пациенти на 3 год.

На третата година от наблюдението се появяват и други видове ЕКП с висока честотата на изявата, като афтозен стоматит. През тази година от наблюдения, ЖДА и IBDAА остават най-честите по изява при тежка болест, но се забелязва една тенденция- при тежка форма на БК да има множество ЕИП. (фиг. 63)

Не само тежката форма на активност се свързва с появата и зачестяването на определени ЕИП. Чернодробната стеатоза се среща до 66,70 % от нашите пациенти с лека активност на БК, като високата ѝ честота се запазва и при тежката изява на болестта.

На шестата година от проследяването отново ЕИП се връщат като вид на изявата както в първата година на проследяването, с тази разлика, че при тежка болест се наблюдават основно чернодробна стеатоза и IBDAА. При ремисия липсва изявата на IBDAА и малабсорбционният синдром, което не се наблюдаваше до момента при проследяването. (фиг. 64)



Фиг. 64. Екстраинтестинални прояви и тежест на БК при проследените пациенти на 6 год.

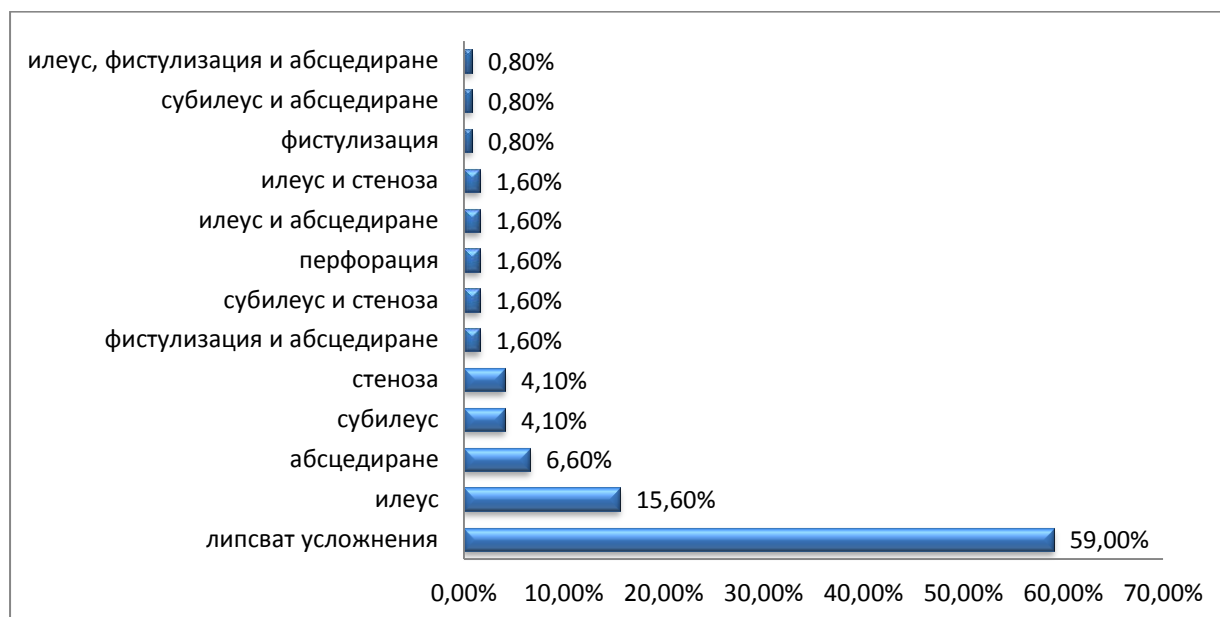
ЖДА нараства по честота при умерената по тежест БК на шестата година от проследяването. Като цяло се наблюдават по-малък брой ЕИП с по-висока честота независимо от тежестта на болестта.

2.6. Интестинални усложнения при БК

От интестиналните усложнения при еднократно хоспитализираните пациенти при дебют на заболяването са установени само абсцедиране и стеноза. (фиг. 65)

При дебют на БК близо 16 % имат като първа проява илеус. Част от тези пациенти попадат първоначално в хирургични клиники, но не винаги биват оперирани,

част от тях са хоспитализирани в гастроентерологични клиники, консултирани с хирург, изследвани и лекувани в опит да се преодолее състоянието консервативно.



Фиг. 65. Интестинални усложнения при дебют

Ако се разгледат дадените в подробности усложнения: субилеус и илеус става ясно, че със субилеус независимо от това дали е с или без допълнителни усложнения са 6,50 % от пациентите при установяване на БК, а с илеус независимо от това дали са с или без други усложнения са 19,60 % от пациентите с БК към момента на поставяне на диагнозата.

От клинична гледна точка е важно да се подчертае, че 26,10 % от пациентите с БК към момента на поставяне на диагнозата са със субилеус/илеус. Част от тях ще достигнат до оперативно лечение, други ще се повлияят от консервативната терапия.

При 35 пациента диагнозата е поставена интраоперативно с морфологично потвърждение и в комбинация с други методи, като 15 пациента са оперирани по повод илеус.

Трудно може да се оцени при тях колко продължителен е бил периодът на субклинична изява, която е довел до развитието на субилеус и/или илеус.

На табл. 23 е представена динамиката на интестиналните усложнения, самостоятелно и в комбинация, като се наблюдава тенденция на поява и изчезване на някои от тях, докато други запазват постоянна изява, като субилеус и стеатоза, илеус, фистулизация, фистулизация и абсцедиране и стеатоза. При всички се наблюдава прогресиране на изявата през периода.

Табл 23. Интестинални усложнения при проследяване на пациентите с БК

	Дебют	на 1 год.	на 3 год.	на 6 год.
Субилеус	4,70%	1,40%		4,70%
Субилеус и илеус		1,20%	2,10%	
Субилеус, илеус и стеноза				2,30%
Субилеус и фистулизация		1,40%	2,10%	
Субилеус, фистулизация, абсцедиране и стеноза			4,30%	2,30%
Субилеус и абсцедиране	0,90%			
Субилеус и стеноза	1,90%	2,90%	4,30%	9,30%
Субилеус, стеноза и перфорация			2,10%	
Илеус	17,90%	4,30%	2,10%	4,70%
Илеус, фистулизация и абсцедиране	0,90%			
Илеус и абсцедиране	1,90%	1,40%		
Илеус и стеноза	1,90%			
Фистулизация	0,90%	4,30%	4,30%	11,60%
Фистулизация и абсцедиране	1,90%	2,90%	2,10%	4,70%
Фистулизация и стеноза			2,10%	2,30%
Абсцедиране	5,70%			2,30%
Абсцедиране и стеноза		1,40%		4,70%
Стеноза	3,80%	8,70%	12,80%	11,60%
Перфорация	1,90%			
Липсват усложнения	55,70%	68,10%	61,70%	39,50%

Наблюдението на пациентите с БК показва, че илеусните прояви намаляват. Зачестяват субилеусите в съчетание с други интестинални усложнения (стеноза, фистулизация и абсцедиране). Фистулизиращата болест се увеличава значимо и то в съчетание с други усложнения.

По отношение на вида на фистулите при дебют на БК, информация имаше само за 5 пациента, от които: 2-ма – ентеро-кутанни, 1 – ентеро-ентерална, 1 – ректо-вагинална и една фистула с неуточнен вид.

В хода на заболяването информация за вида на фистулите беше намерена за 17 пациента, от които 3-ма имаха комбинация от два вида фистули. Видовете диагностицирани фистули са: 5 – ентеро-кутанни, 4 – ентеро-ентерални, 5 – ректо-вагинални и 6 – ентеро-колични.

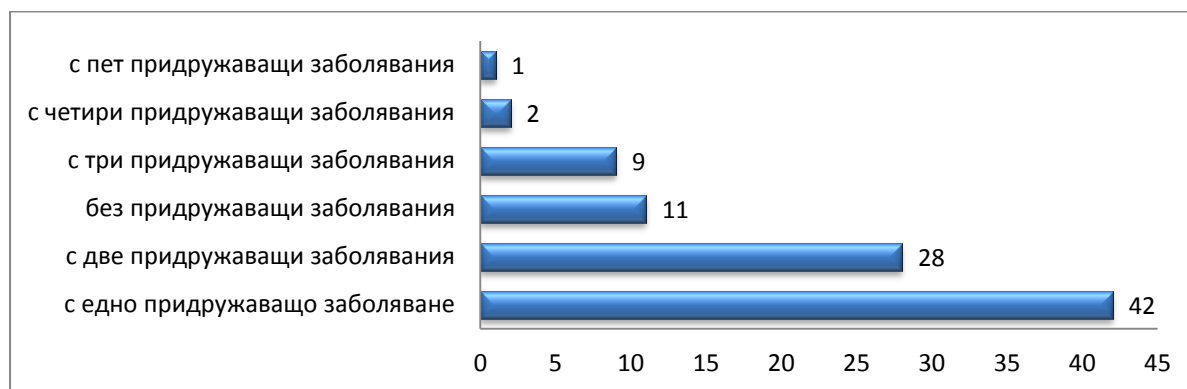
Същата тенденция на зачестяване се наблюдава и с абсцедирането самостоятелно или в съчетание с други усложнения. Фибростенотичните промени нарастват трикратно към петата година от проследяването.

Към момента на поставяне на диагнозата БК 55,70 % от пациентите са без интестинални усложнения, но към петата година от проследяването се наблюдава намаляване честотата на пациентите, които нямат никакви клинично изяви усложнения.

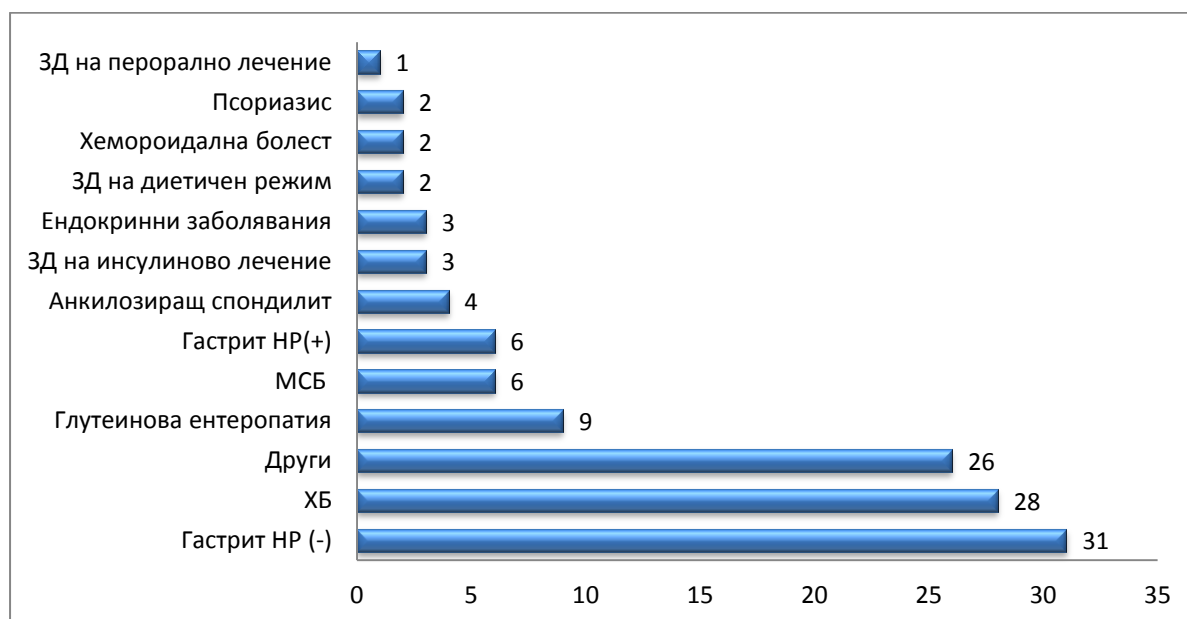
Може да се обобщи, че наблюдението на пациентите с БК демонстрира убедително зачестяване на интестиналните усложнения самостоятелно или в комбинация.

2.7. Придружаващи заболявания при пациентите с БК

Информация за придружаващите заболявания беше намерена за 93 пациента (фиг. 66 и фиг. 67).



Фиг. 66. Разпределение на пациентите според броя на придружаващите заболявания (n=93)



Фиг. 67. Честота на придружаващите заболявания при пациентите с БК (n=93)

С най-висока честота са ХБ и гастрит НР (-). Обезпокояващ факт е, че значителната част от пациентите имат полимобридность, което допълнително усложнява процеса на лечение на основното заболяване, тъй като в много случаи терапията, която се прилага за лечението на съпътстващото заболяване оказва

неблагоприятно въздействие върху IBD, което налага индивидуализиране (персонализиране) на лечебния план и колаборацията между специалистите при отчитане на всички фактори, които влияят на IBD.

Множество автори изтъкват самостоятелната роля на психологическият фактор върху развитието на болестта. Разработват се практики за повлияване реакциите на пациентите към болестта [214].

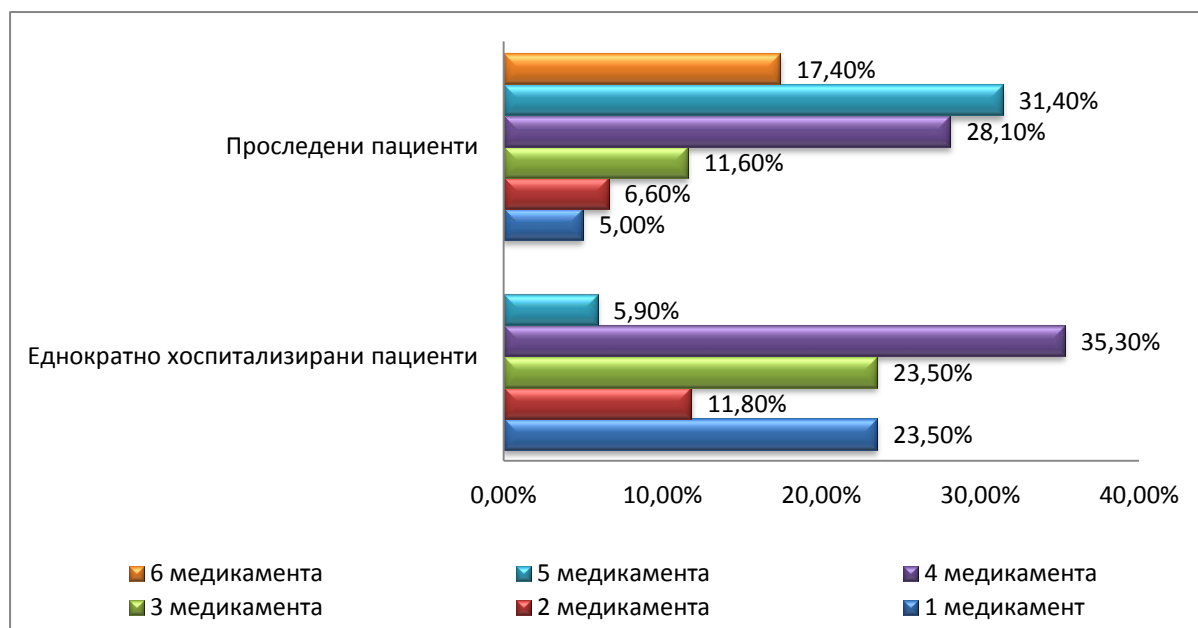
Отчитайки голямото влияние на психологическият фактор, пациентите бяха внимателно разпитани за проблеми като: депресия, тревожност, негативно отношение към болестта и лечението. Консултирани бяха с психиатър.

Развитие на депресивни състояния вследствие на заболяването бе намерено при 17 пациента.

Цялостното влияние на болестта върху възприятията на пациента и отражението им върху качеството на живот ще бъдат представени в главата Качество на живот при пациентите с БК.

2.8. Лечение

Най-често използваните в клиничната практика медикаменти са 5- ASA (при колонна локализация), КС (системни при тласък, топични), антибиотици, имуносупресори (AZA), биологична терапия (anti- TNF) самостоятелно или в съчетание в определени моменти от проследяването на БК.



Фиг. 68. Използвани медикаменти за лечение на БК ($p < 0,01$)

Наблюдава се значима разлика в броя използвани медикаменти при консервативното лечение на пациентите с БК, които са еднократно хоспитализирани и проследени във времето ($p < 0,01$). При еднократно хоспитализираните пациенти преобладава относителният дял на тези с четири медикамента (35,30 %), докато при

проследените този на пациентите с пет медикамента (31,40 %), а се появяват и такива, които използват и шест медикамента в процеса на лечение. (фиг. 68)

На табл. 24 са представени комбинациите от използвани медикаменти в консервативното лечение на пациентите с БК.

На табл. 25 е представено разпределението на пациентите според поддържащата терапия в хода на проследяването.

При проследените пациенти основно използваното лечение е 5- ASA и КС както и комбинацията на 5- ASA, КС, AZA и anti- TNF.

Табл. 24. Проведено консервативно болнично лечение

Консервативно лечение	Брой пациенти
5- ASA	8
ПРОБИОТИК	2
5- ASA+АБ	1
5- ASA+КС	2
5- ASA+AZA	1
5- ASA+ПРОБИОТИК	6
5- ASA+АБ+ПРОБИОТИК	8
5- ASA+КС+ПРОБИОТИК	4
5- ASA+КС+АБ	4
5- ASA+КС+AZA	1
5- ASA+ AZA+ПРОБИОТИК	1
5- ASA+КС+АБ+anti-TNF	5
5- ASA+КС+АБ+ПРОБИОТИК	32
5- ASA+КС+АБ+AZA	1
КС+АБ+ПРОБИОТИК+anti- TNF	1
5- ASA+КС+АБ+AZA+ПРОБИОТИК	17
5- ASA+КС+АБ+ПРОБИОТИК+anti- TNF	16
5- ASA+КС+АБ+AZA+anti- TNF	6
5- ASA+КС+AZA+ПРОБИОТИК	1
5- ASA+КС+АБ+AZA+ПРОБИОТИК+anti- TNF	21

Табл. 25. Поддържаща терапия

Консервативно лечение	Брой пациенти
5- ASA	23
5- ASA+КС*	42
5- ASA+AZA	2
5- ASA+КС*+AZA	20
5- ASA+КС*+anti- TNF	21
5- ASA+КС*+AZA+anti- TNF	27
КС*+anti- TNF	1

* КС е прилаган при тласък

Описаните в табл. 25 КС в съчетание с други медикаменти отразяват лечение по време на тласък при поредна хоспитализация в Клиниката и последващо снижаване

до спирането им в амбулаторни условия. Включването на КС отразява тласъците на активност на болестта и отсъствието на отговор към друго лечение.

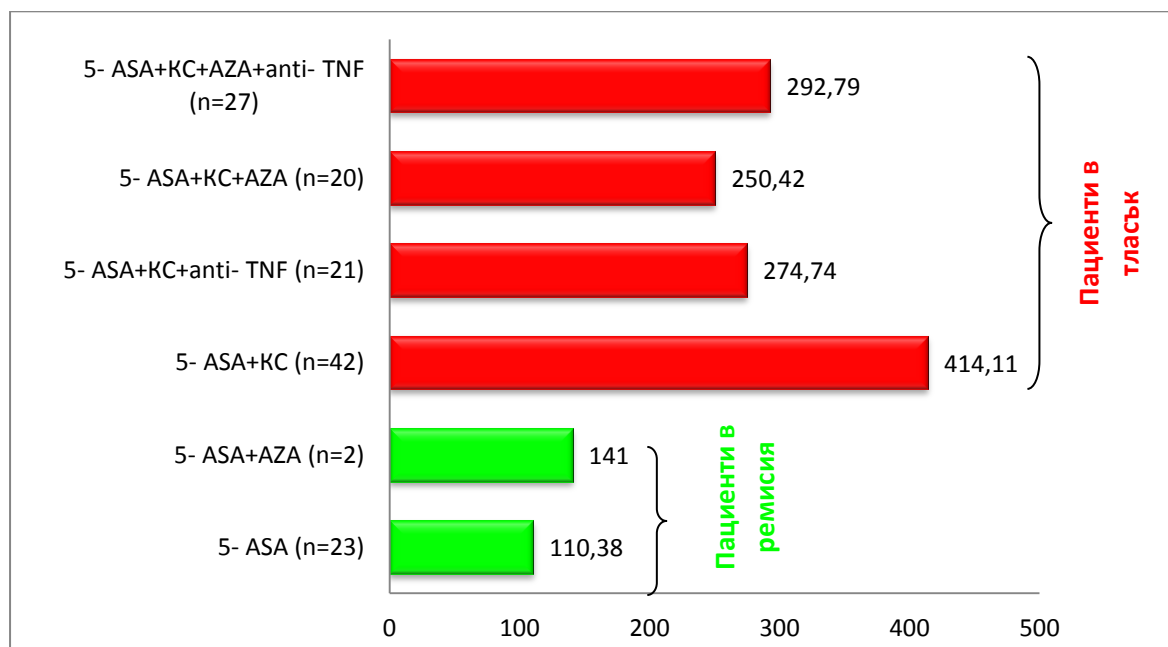
На табл. 26 са представени усложненията и поддържащата терапия, като съществена разлика се наблюдава само по отношение на ЕИП.

Табл. 26. Поддържаща терапия и усложнения

Консервативно лечение	Интестинални усложнения	ЕИП (p < 0,001)	Интестинални усложнения и ЕИП
5- ASA (n=23)	7	12	5
5- ASA+КС* (n=42)	18	37	17
5- ASA+AZA (n=2)	1	1	-
5- ASA+КС* +AZA (n=20)	11	18	11
5- ASA+КС* +anti- TNF (n=21)	9	20	8
5-ASA+КС*+AZA+anti-TNF (n=27)	19	25	17
КС* +anti- TNF (n=1)	1	1	1

* КС е прилаган при тласък

Пациентите, които са на монотерапия с 5-ASA имат голям брой интестинални усложнения, ЕИП и съчетанието между двете. Те съставляват най-големият брой от пациенти, чиято поддържаща терапия и усложнения са наблюдавани. Причината да се установят голям брой интестинални усложнения, ЕИП и съчетанието им става видна на фиг. 69, на която е изобразено съотношението между тежест на БК и прилаганото консервативно лечение.



Фиг. 69. Консервативно лечение и тежест на БК според средните стойности на CDAI (*КС лечение прилагано при тласък)

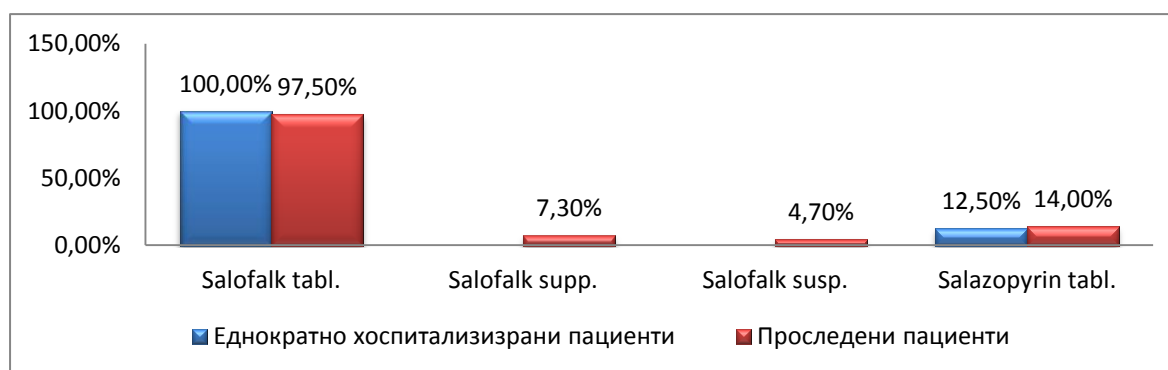
Пациентите, които са достигнали до anti-TNF самостоятелно или в съчетание с AZA имат също значителен брой интестинални усложнения и ЕИП.

Пациентите, които са достигнали до лечение с 5-ASA и AZA и комбинацията от AZA с anti-TNF показват умерено висока активност на болестта.

Данните от фиг. 69 отразяват средни стойности на CDAI измерени при пореден тласък на БК. Оказва се, че 5- ASA не е достатъчна за контрола на БК. При пореден тласък дори и на фона на лечение с КС при тези пациенти са измерени най-високите стойности на CDAI, корелиращи с висока активност на болестта.

2.8.1. Лечение с 5-ASA при БК

На фиг. 70 е представена употребата на различни форми на 5- ASA.



Фиг. 70. Употреба на 5-ASA

На табл. 27 се вижда, че приложението на локалните форми на 5- ASA е ограничено при пациентите с БК. Прилагано е основни при тези, при които има изолирано засягане на ректума.

Табл. 27. 5- ASA приложение и продължителност

	Доза			Продължителност (в мес.)		
	Начало на лечението	Ход на БК	p	Начало на лечението	Ход на БК	p
Salofalk tabl.	3,26 ± 0,66	3,29 ± 0,81	> 0,05	34,65 ± 43,53	46,59 ± 50,66	< 0,05
Salofalk supp.	1,28 ± 0,91	1,37 ± 1,11	> 0,05	7,16 ± 9,38	-	-
Salofalk susp.	-	2,50 ± 2,12	-	-	3,0 ± 1,41	-
Salazopyrin tabl.	2,63 ± 1,18	2,0 ± 1,41	> 0,05	47,0 ± 64,72	19,33 ± 11,72	< 0,05

При 1/3 от пациентите с голяма давност на заболяването в миналото са започнали своето лечение със Salazopyrin. Към момента тяхната терапия продължава с 5- ASA.

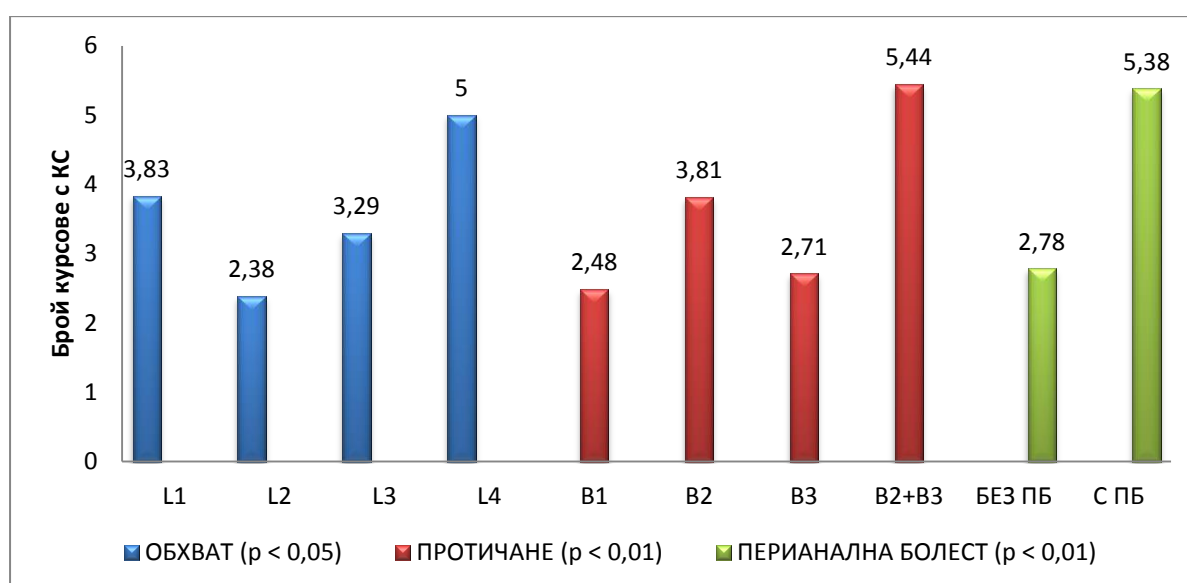
2.8.2. Лечение с кортикостероиди при тласък на болестта на Крон

При 111 пациента (82,80 %) е проведено лечение с КС.

Пациентите с интестинални усложнения провеждат повече курсове с КС ($p < 0,01$) (съответно $3,38 \pm 2,91$ за пациенти с интестинални усложнения и $2,11 \pm 1,35$ за пациенти без интестинални усложнения).

Анализът на приложението на КС при тласък показва, че най –висок брой курсове с глюкокортикоиди имат пациентите с най-голям обхват на болестта (L4), последвани от тези с тънкочревна локализация (L1).

Контрола на активността на БК при пациентите с възпалителна форма на протичане изисква най-рядко приложение на КС, докато при пациентите със стриктурираща и пенетрираща форма на протичане (B2 + B3) имат най-често приложение на КС (над 5 курса). Това отразява желанието на клиницистите да опитат да повлияят заболяването консервативно, в опит за избягване оперативно лечение.



Фиг. 71. Брой курсове с КС според обхват, протичане и наличие на перианална болест

Появата на перианална болест също се свързва с висок брой курсове КС лечение.

Може да се обобщи, че засягането на големи участъци от ГИТ, пенетрираща, фистулизираща и перианалната болест изискват чести курсове на лечение с КС.

От пациентите, които са на системен КС, 62-ма преминават на топичен КС в хода на заболяването, като 33,30 % още при дебют, 21,60 % при първи тласък и 45,10 % при пореден тласък на БК.

Наблюдавахме, че пациентите които са преминали от системен към топичен КС имат по-висока честота на интестиналните усложнения ($p < 0,01$), съответно 64,50 % при пациентите преминали от системен към топичен КС и 36,90 % при пациентите провели кратък курс със системен КС i.v.

Анализът показва, че върху процента на пациентите с диагностицирани интестинални усложнения (64,50 %) влияе не вида на КС лечението, а неговата продължителност, обикновено около 3,5 мес. (Budesonid: 1^{ви} м. – 9mg/24 ч., 2^{ри} м. -

6mg/24 ч., 3^{ти} м. - 3mg/24 ч.), като преди това са лекувани със системен КС i.v. Пациентите с БК получили кратък курс със системен КС i.v. имат почти на половина по-рядко интестинални усложнения.

Значима разлика се наблюдава и по отношение на ЕИП ($p < 0,05$), като 91,90 % от пациентите, които са преминали от системен към топичен КС имат ЕИП, докато при пациентите на системен КС относителният дял е 80,00 %.

Тези резултати съвпадат с данните на голям брой автори, поради което ЕССО препоръчва кратки курсове с КС при необходимост и опит за постигане на ремисия без глюкокортикоиди [4, 10, 47, 113]

За да персонализираме лечението, да прогнозираме отговора на започнатото лечение с КС и да направим опит за намаляване броя на курсовете с глюкокортикоиди, бе извършено генотипизиране на полиморфизми Vc/I (rs41423247) в гена NR3C1, оказващ влияние върху отговора на лечение с КС при двама пациента.

Резултатите показват, че и двамата пациента по отношение на маркера Vc/I (rs41423247) са C/C хомозиготи, което предполага оформяне на КС зависимост.

2.8.3. Лечение с антибиотици при БК

При 84,80 % от пациентите е проведено антибиотично лечение, като на табл. 28 са представени основните групи, използвани антибиотици при дебют на БК и в хода на БК при първи и пореден тласък.

Табл. 28. Употреба на антибиотици

	Първа употреба при дебют	Продължаване на употребата в хода на БК	Първа употреба при тласък	Продължаване на употребата в хода на БК
Ciprofloxacin	33,30 %	6,10 %	54,60 %	6,00 %
Methronidazol	26,00 %	24,00 %	45,20 %	4,80 %
Cephalosporin	22,50 %	15,50 %	56,30 %	5,70 %
Перорална терапия продължена в амбулаторни условия				
Rifaximin	11,10 %	-	88,90 %	-
Timidazol	50,00 %	-	50,00 %	-

Парентералните антибиотици, които се препоръчват и от ЕССО са прилагани при дебют, първи и пореден тласък на болестта, както и при поява на интестинални усложнения (абсцедиране и фистулизиране) и перианалана болест.

Пероралните АБ са прилагани с различна продължителност в амбулаторни условия в опит да се моделира микробиота на пациентите и да се намали риска от поява на интестинални усложнения.

2.8.4. Лечение с Азатиоприн при БК

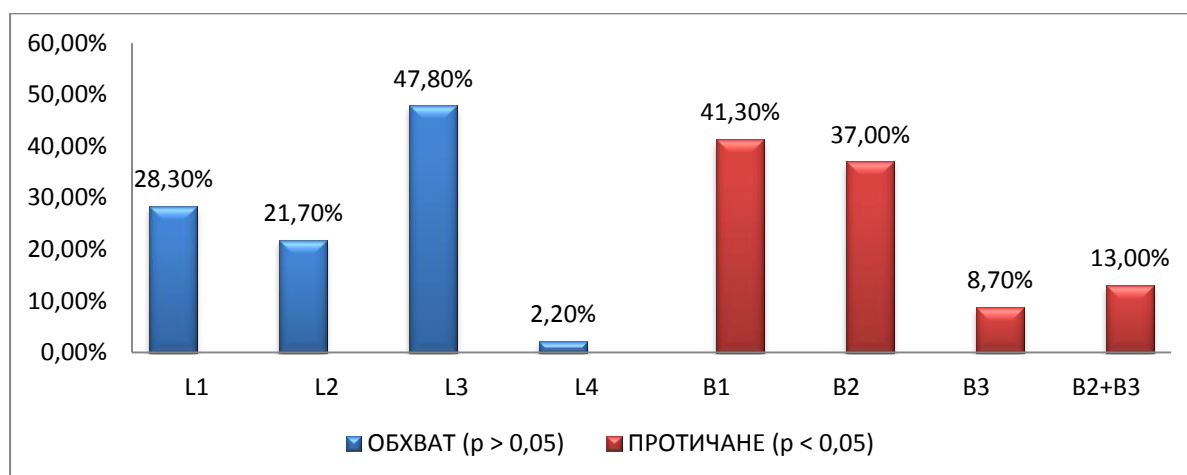
Азатиоприн е приложен при 36,00 % от проследените пациенти, като основно употребата е в доза 1,9 mg/ кг. т.т. или 100 мг./дн. (79,20 %). В най-висок процент AZA

се включва в лечебния план при пореден тласък на БК (63,80 %). При пациенти, които са показали КС зависимост за да се избегнат нови курсове със стероидна терапия и да се постигне ремисия без този вид лечение, е приложен AZA на фона на снижаване на КС лечение. При пациент има продължителност на лечение 1 мес., същото е преустановено поради поява на медикаментозно, индуциран хепатит с цитолиза (АСАТ и АЛАТ 9 пъти над нормата) и холестаза (ГГТ около 22 пъти над нормата) без клинични и имунологични белези за развитие на ПСХ.

Средната продължителност на лечение е $32,30 \pm 35,85$ мес., минимално 1 мес., максимално – 120 мес.

В нашата извадка пациентите с илеоколонна локализация на болестта, възпалителна и стриктурираща форма на протичане имат най-висока честота на приложение на AZA.

Приложението на азатиоприн в съчетание с 5- ASA е довело до постигане на клинична ремисия ($CDAI < 150$) при двама пациента, а 20 от пациентите на същата терапия (5- ASA+ AZA) имат умерено висока степен на активност (средна стойност на $CDAI = 250$), която води до припомнящи курсове с КС. Ето защо при част от тези пациенти към тази терапия се налага да се добави биологично лечение с anti- TNF (фиг. 72).



Фиг. 72. Приложение на AZA според обхвата и протичането на БК

Сравнително малък е относителният дял на пациентите със B3 и B2+B3 протичане на болестта (фиг. 72), тъй като при тях в повечето случаи лечението преминава в оперативно и/или последваща anti- TNF терапия.

Съществена разлика се наблюдава и при пациентите с интестинални усложнения, които имат включен AZA в лечебния план ($p < 0,01$), като тях честотата на интестиналните усложнения е 63,30 %.

В хода на БК, оптимизация на дозата на AZA се наложи при 8 пациента.

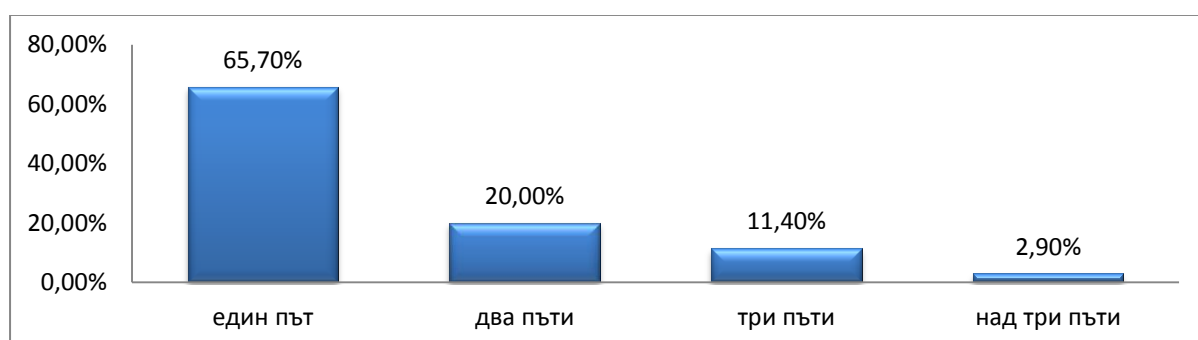
За да избегнем възможността за потенциална миелосупресия при употреба на азатиоприн и с оглед индивидуализиране на терапията, при един пациент е извършено

генотипизиране на най-честите алелни варианти на TPMT гена, кодиращ тиопурин метилтрансфераза, който участва в метаболизма на тиопурините. Резултатите показват, че пациента е с нормална TPMT – активност.

2.8.5. Парентерално хранене при БК

Парентералното хранене се провежда най-често като част от комплексното лечение при тежка активност на БК с или без субилеусни прояви и в съчетание с интестинални усложнения. Обикновено към него се добавят и витаминна суплементация под формата на мастно разтворими витамини и омега 3 полиненаситени мастни киселини.

Информация за проведено парентерално хранене имаме за 38 пациента, като при 65,70 % е било провеждано един път (фиг. 73).

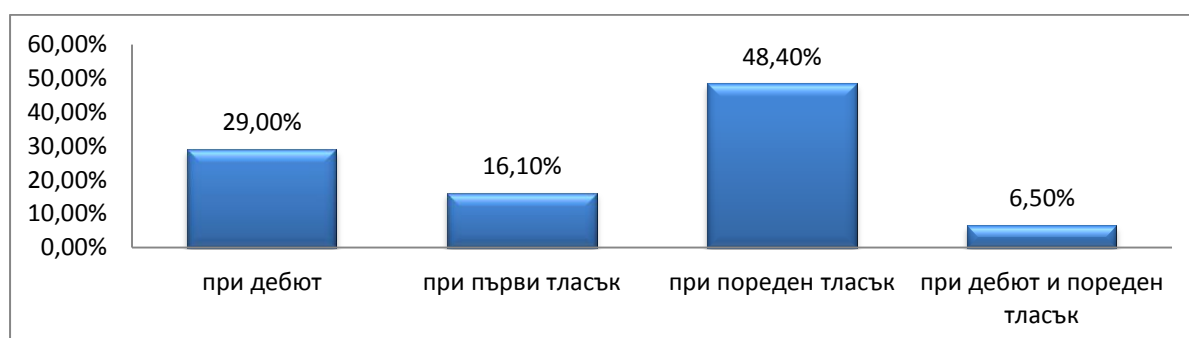


Фиг. 73. Брой пъти проведено парентерално хранене

Беше намерена и съществена разлика между пациентите, при които е проведено парентерално хранене и наличието на интестинални усложнения и при тези, които не са провели подобно лечение ($p < 0,001$), съответно 71,10 % към 33,30 %.

Тотално парентерално хранене се прилага два пъти по-често при пациентите с интестинални усложнения.

Средната продължителност на парентералното хранене е $5,07 \pm 2,53$ дни, минимално 2 дни, максимално – 15 дни на фона на захранване.



Фиг. 74. Момент на включване на парентерално хранене

Резултатите представени на фиг. 74 показват, че приблизително половината от пациентите имат включено парентерално хранене при пореден тласък на БК (48,80 %).

2.8.6. Пробиотици при БК

За приложението на пробиотиците при ХВЗЧ все още няма изработени стандарти [117]. След стартиране на проучването на човешкия микробиом през 2009г. все повече се натрупват данни за приложението на пробиотици, симбиотици и пребиотици и ролята им при възпалителните заболявания на червата.

Като елемент от индивидуализиране на лечението и опит да се възстанови микробиотата, след приложението на антибиотични курсове, при пореден тласък на БК с диарийен синдром, значителна част пациентите са приемали към основната терапия и пробиотици (83,20 %), като предимно се използва един пробиотик (85,90 %).

2.8.7. Биологично лечение при пациенти с БК

Наличието на прогресираща БК с увеличаване на усложненията, липса на отговор към стандартното лечение, висока до умерена активност на болестта при отсъствие на ефективен контрол и постигане на ремисия без стероиди, са основните фактори за включване на биологично лечение.[113]

Проведено лечение с anti- TNF блокер има при 50 пациента, от които 47 са лекувани с Adalimumab, 2 с Infliximab и 1 с няколко вида биологични медикаменти по повод съчетания на БК с анкилозиращ спондилит (Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Golimumab).

Малък е относителният дял (10,20 %) на пациентите, при които е включен anti-TNF блокер при дебют на БК. (фиг. 75)

Независимо от критериите на ЕССО за ранно включване на биологична терапия [113], при която се опитва да се моделира прогресията на болестта, в нашето проучване основната част от пациентите 65,30 % са включени при пореден тласък на БК, последвани от тези при първи тласък (24,50 %) (фиг. 75). Вероятно за този тип въвеждане на биологичната терапия допринася изискването на НЗОК за липса на отговор към конвенционалната терапия при включване на биологична. [23]



Фиг . 75. Включване на Anti TNF към лечебния план на пациентите с БК (n=50)

Средно $50,52 \pm 69,42$ мес. след поставяне на диагнозата е включен за първи път anti- TNF блокер, минимално времето на първо включване е 2 мес., максимално 408 мес.

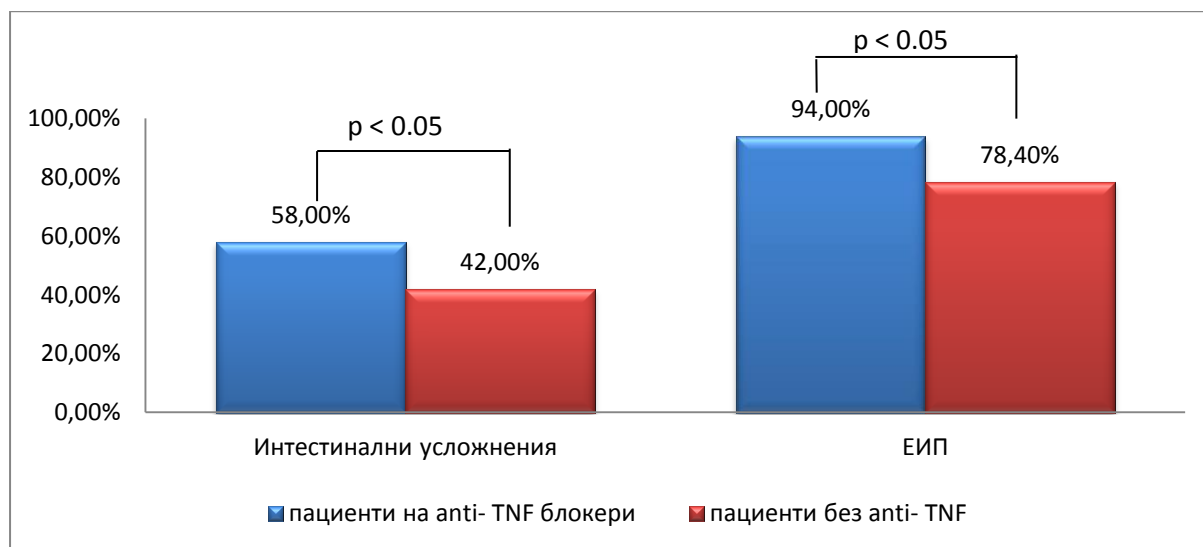
Основно е провеждан един курс с anti- TNF блокер с различна продължителност (87,80 %), по два курса са провеждали 6,10 % от пациентите на биологично лечение, 3 курса – 4,10 % и един пациент е провел повече от три курса по повод анкилозиращ спондилит с последващо диагностициране на БК.

При 25,60 % от пациентите на лечение с антагиност на TNF- α (11/50 пациента) е диагностицирана перианална болест, за разлика от тях при останалите пациенти е 6,10 % (3/50 пациента) ($p < 0,01$).

От гледна точка на интестиналните усложнения и ЕИП при пациентите на биологична терапия, тяхната честота е сигнификантно по-висока в сравнение с тази при пациентите на друг вид терапия (небиологична) ($p < 0,05$) (фиг. 76). Тъй като до биологична терапия достигат пациенти с БК, които имат умерена до висока активност и липса на отговор към конвенционалната терапия.

В хода на лечението първоначалната доза на anti- TNF е оптимизирана при 9 пациента (18,80 %), а anti-TNF медикаментът е сменен с друг при 6 пациенти (12,20 %).

Лечението е прекъснато при 16 пациенти (32,00 %), като един пациент е прекъснал терапията си поради бременност, един поради появата на странични ефекти, четирима по повод възникването на ТБК и останалите по други причини, предимно по собствено желание.



Фиг. 76. Усложнения при пациенти на биологична и друга терапия

В групата на пациентите с оптимизиране на лечението – преобладават такива на възраст под 40 г. възраст (8/9) към момента на поставяне на диагнозата и 6 под 40 г. възраст при включване на anti TNF блокер. Преобладава L3 (илеocolонната) локализация, като основно това са пациенти с БК при, които болестта е със стенотичен

тип поведение (7/9). Основната част от пациентите с БК, при които е оптимизирано биологичното лечение са с умерена активност на болестта, а 1 с висока активност (CDAI 488). (табл. 29)

Всички пациенти са имали курсове със стероиди преди включване на лечението с anti TNF, а 1/3 са на комбинирано лечение с AZA.

В хода на биологичната терапия при 3-ма се налага оптимизиращи курсове с КС. Причините за оптимизиране на биологичния медикамент са разнообразни: при 1/3 има субилеусни прояви в хода на стенолитичното поведение на болестта, при 2-ма се установяват интраабдоминални абсцеси, а пациентът с тежка активност на болестта (CDAI 488) не отговаря на лечението. При един от тях се явява фистулизираща болест и при 1 пациент има персистиране на ЕИП. (табл. 29)

Табл. 29. Пациенти с БК с оптимизиране на биологичната терапия (n=9)

Показател		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пол		ж	м	м	м	ж	ж	м	м	м
Възраст	Диагноза	34	28	36	31	34	52	32	25	39
	Лечение	46	29	38	37	38	53	44	28	39
Обхват	Преди	A2; L3; B2+3p	A2; L3; B1	A2; L1; B2	A2; L3; B2+3	A2; L1; B2	A3; L1; B2	A3; L3; B2+3	A3; L3; B2+3p	A2; L1; B2
	След	A2; L3; B3	A2; L3; B2+3p	A2; L1; B2	A2; L3; B2+3p	A2; L1; B2	A3; L1; B2+3	A3; L3; B2+3	A3; L3; B2+3p	A2; L1; B2
CDAI		419	468	351	488	391	357	311	320	433
Лечение	Преди	5ASA+КС	5ASA+КС+АБ	5ASA+КС+AZA+АБ	5ASA+КС+AZA	КС+5ASA	5ASA+КС+АБ	5ASA+КС	5ASA+КС+AZA+АБ	КС+5ASA
	В хода на anti TNF	-	Оперативно лечение	-	5ASA+КС+AZA+АБ	-	5ASA+AZA	5ASA	5ASA+КС+AZA	5ASA+КС
Причина за оптимизиране		Фистулна болест	Интраабдоминален абсцес	Субилеусни прояви	Не отговаря на лечението	Персистиране на ЕИП	Интраабдоминален абсцес	Субилеусни прояви	Не отговаря на лечението	Субилеусни прояви

Поради отсъствие на възможност да се проследят нивото на медикамента в серум, както и наличието на антитела спрямо биологичният медикамент, е трудно да се определи дали тези разнообразни усложнения са свързани с недостатъчния отговор към терапията или прогресията на болестта.

Групата на пациентите, при които има смяна на биологичните медикаменти, при поставяне на диагнозата половината са под 40 г. възраст, като едва двама от тях получават биологично лечение преди тази възраст. Останалите са на възраст над 40 г. при поставяне на диагнозата БК и към момента на включване на anti- TNF блоккер. (табл. 30)

В тази група трима от нашите пациенти са със стенолитично-фистулизиращо поведение на БК, като превалират пациентите с умерена активност. В хода на лечението с антагонисти на TNF- α пациентите на комбинираната терапия AZA + anti-TNF нарастват от един на двама. Основната причина за смяната е липсата на отговор към прилаганото биологично лечение.

Табл. 30. Пациенти с БК с променена биологична терапия в хода на лечението (n=6)

Показател		1	2	3	4	5	6
Пол		ж	ж	м	м	м	ж
Възраст	Диагноза	40	47	32	25	15	52
	Лечение	40	48	44	28	18	54
Обхват	Преди	A3; L2; B2	A3; L2; B1	A3; L3; B2+3	A3; L3; B2+3p	A1; L3; B2+3	A3; L3; B1
	След	A3; L2; B2	A3; L2; B1	A3; L3; B2+3	A3; L3; B2+3p	A2; L3; B2+3	A3; L3; B1
CDAI		503	394	311	320	423	514
Лечение	Преди	5ASA+KC	5ASA+KC+AZA+AB	5ASA+KC	5ASA+KC+AZA+AB	-	-
	В хода на anti TNF	5ASA	5ASA	5ASA	5ASA+KC+AZA	5ASA+KC+AB	5ASA+KC+AZA
Причина за промяна на лечението		-	НЗОК, Не отговаря на лечението	НЗОК, Не отговаря на лечението	Не отговаря на лечението	Странични ефекти	Не отговаря на лечението
Промяна на медикамента		-	От Инфлексимаб към Адалимумаб	От Инфлексимаб към Адалимумаб	От Адалимумаб към Инфлексимаб	Смяна на два медикамента от една и съща група	От Адалимумаб към Инфлексимаб към Ембриел

В групата на прекъснатите биологичното лечение преобладават пациенти с БК под 40 г. (10/16) (табл. 31) към момента на започване на лечението. При стартиране на биологичната терапия 6 имат стенолично-фистулизираща форма на болестта, а при 5 има и перианална болест в различни комбинации. Това са основно пациенти с умерена активност на БК, но има двама с висока, като единият е млад пациент, при който CDAI достига 834. При 7 от пациентите преди включването на антагонист на TNF- α е провеждано имunosупресивно лечение с AZA, но в хода на биологичното лечение имunosупресивната терапия с AZA остава при 4-ма. При половината от пациентите (8/16), лечението с антагонист на TNF- α е прекъснато е по желание от страна на пациента.

Табл . 31. Пациенти, прекъснали за различен интервал от време биологичната терапия

Показател	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Пол	ж	м	м	ж	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	м	м	м	м	м
Възраст	42	16	28	32	24	26	25	47	37	52	26	32	52	25	15	31
Лечение	54	19	29	36	25	27	25	48	39	53	39	44	38	28	18	37
Обхват	Предш	A1; A2; L1; B2p	A1; A2; L3; B1	A2; L3; B2	A2; L2; B1	A2; L3; B1p	A2; L2; B2p	A3; L2; B1	A2; L1; B1	A3; L1; B2	A2; L1; B1	A3; L3; B2+3	A3; L2; B2p	A3; L3; B2+3p	A1; L3; B2+3	A2; L3; B2+3
	След	A2; L1; B2p	A1; A2; L3; B3; B1	A2; L3; B2+3p	A2; L3; B2	A2; L3; B1	A2; L2; B2	A3; L2; B1	A2; L1; B2	A3; L1; B2+3	A2; L1; B1	A3; L3; B2+3	A3; L2; B2	A3; L3; B2+3p	A2; L3; B2+3	A2; L3; B2+3p
CD4	334	834	394	342	359	369	372	394	-	357	423	311	340	320	423	468
Лечение	Предш	5ASA+ KC+ AZA+ AB	5ASA KC+ AZA+ AB	5ASA+ KC	5ASA+ KC+ AZA	5ASA+ KC	5ASA+ KC+AB	5ASA+ KC+ AZA+ AB	5ASA+ KC	5ASA+ KC+AB	KC+ AZA	5ASA+ KC	5ASA+ KC+AB + Операция	5ASA+ KC+AZA+ AB	-	5ASA+ KC+AZA
	В хода на anti TNF	-	5ASA	Оперативно лечение	-	5ASA+ KC+ AZA	-	5ASA	5ASA	5ASA+ KC	-	5ASA	5ASA+ KC	5ASA+ KC+AZA	5ASA+ KC+ AB	5ASA+ KC+AZA +AB
Причина за прекъсване	Собствено вено желатинне	ТБК	ТБК Септично състояние	Собствено вено желатинне	Собствено вено желатинне	ТБК	Бременност	Са на млякото желязо	ТБК	НЗОК	Загуба от наблюдение	НЗОК	Собствено вено желатинне	Собствено желатинне	НВУ инфекция	Септично състояние
Продължителност *	-	-	12 мес. 4 мес.	-	-	-	-	60 мес.	-	3 мес.	-	24 мес.	12 мес.	24 мес.	-	31 мес.

* Прекъсване на лечението без да е подновено към датата на изследването

2.9. Неблагоприятни събития развили се в хода на терапия

2.9.1. Развитие на ТБК в хода на биологично лечение

Интересни, будещи загриженост са случаите при преустановяване на биологичната терапия поради туберкулозна инфекция (4/16). При всички пациенти преди началото на лечение с anti- TNF е извършен скрининг за инфекции, включително и туберкулоза. Този скрининг включва: Mantoux, Rø графия на бял дроб, IGRA тест, щателна анамнеза за контакти с пациенти с ТБК, HBsAg, анти HBcTotal, анти HCV, HIV. Независимо от този скрининг при една от пациентките по повод кашлица и положителен IGRA тест (QuantiFERON TB) е установена латентна туберкулоза, 1 г. след началото на биологичната терапия.

Друг пациент - младеж на 18 г. с, при който БК е диагностицирана в детска възраст на 15 г.. Година и половина след започване на anti TNF терапията развива пневмонична форма на ТБК, която е диагностицирана бързо и към момента провежда туберкулоstaticна терапия.

При друг млад пациент с БК на 9-ти мес. от лечението по повод кашлица без температура и без рентгенографски и КТ промени в бял дроб е установена латентна туберкулоза с положителен IGRA тест (Quanti FERON TB). Пациентът провежда химиопрофилактика с изониазид в рамките на 6 мес. и при негативен TB Spot – TB в хода и след спиране на лечението с изониазид, лечението с биологичен медикамент е подновено.

При друга наша пациентка, по повод кашлица с оскъдна експекторация на храчки с кървави жилки и субфебрилитет е установено микроабсцедиране върхово двустранно в белия дроб на 8-я мес от началото на терапията с антагонист на TNF- α . Лечението с биологичен медикамент е преустановено и е проведена туберкулоstaticна терапия в рамките на 18 мес.

2.9.2. Инфекции в хода на лечение

При един от пациентите с висока активност на болестта (CDAI 488), при който заболяването дебютира на възраст под 40 г. по време на операция за абдоминален „тумор“, в хода на биологичното лечение при първоначален много добър отговор и стихване на некроинфламаторната активност, покачване на ИТМ, към 24 мес. от лечението се появява фистулизираща в съчетание с перианална болест. Биологичното лечение е преустановено поради сериозно усложнение – сепсис.

При 7 пациента бяха диагностицирани лекарствено индуцирани 2 –ма с цитомегаловирусна инфекция, 5-ма с дерматологични прояви - 2-ма с херпес симплекс, 1 положителен за варицела зостер вирус, 1 с кандида инфекция и 1 псориазис. Четирима от тези седем пациента са били на биологично лечение, а 3 – ма на лечение с КС, като един в комбинация с 5- ASA, един в комбинация с AZA и един в комбинация с биологична терапия.

При двама се наблюдаваха лекарствено индуцирани офталмологични прояви (блефароконюктивит), като единият пациент е бил на биологично лечение и азатиоприн, а другият само на кортикостероиди.

При 5 пациента на терапия с AZA, 2-ма от тях развиват хепатит (невирусен), а 3-ма са лекувани по повод панкреатит.

При един пациент, лекуван с Метронидазол е наблюдавана периферна невропатия.

На фона на лечение с 5- ASA и КС един от нашите пациенти развива неврит на n. facialis.

Други странични ефекти са наблюдавани при 6 пациента, от които 3-ма развиват остеопороза на фона на КС лечение.

Една пациентка развива остеопороза, миеломна болест 4 мес. след спиране на anti- TNF в съчетание с КС. Тя е с давност на заболяването 13 г., тънкочревна локализация, чести субилеусни прояви, многократни курсове с КС, активен пушач. По повод прогресираща астенодинамия, тежък анемичен синдром с редуция на тегло над 10 кг, пролежава в хематологична клиника, където е извършена трепанобиопсия, имунофенотипизация и е поставена диагноза мултиплен миелом. Пациентката е провеждала 4-6 мес. лечение с антагонист на TNF- α след, което преустановява лечението по собствено желание, поради отсъствие на ефект.

Друг пациент развива неутропения на фона на лечение с AZA , а един галакторея на фона на терапия с anti- TNF.

Пациентка с БК установена на възраст под 30 г. поради КС зависимост, е включен към терапията азатиоприн. Активността на болестта стихва и на фона на това лечение пациентката забременява, ражда със секцио здраво дете с нормално физическо и нервно-психическо развитие. След 18 месеца последва нова бременност. По време на първия триместър от втората бременност се появява тежка неутропения (неутрофили под 1,8), последва хоспитализация и преустановяване лечението с AZA, наблюдение на бременността и раждането. Родено е дете с нормално физическо и нервно-психическо развитие.

Важно е да се подчертае необходимостта от стриктно скриниране за съпътстващи инфекции на пациентите, които са кандидати за биологична терапия. При подобен скрининг бе установено, че 5 пациента, кандидати за биологично лечение са положителни за anti HBcTotal, с отрицателен HBsAg и недоловима вирусна репликация. При други 5-ма се установява активна HBV инфекция с висока вирусна репликация. При 4 от тях след проведено противовирусно лечение, с негативиране на вирусната репликация е започнато биологичната терапия, която продължава и към момента в комбинация с противовирусно лечение.

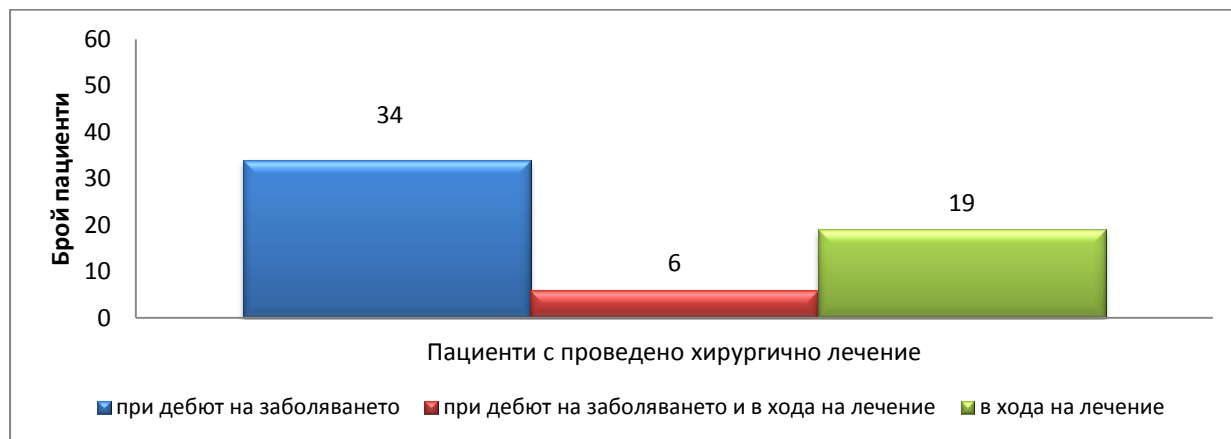
Пример затова е наш пациент, с педиатричен Крон установен малко преди настъпване на 18 г. възраст поради изключително висока активност на болестта (PCDAI 75) е започнато лечение с Infliximab успоредно с лечение с нуклеозиден аналог (Lamivudin) поради съпътстваща HBV инфекция и веримия 800 000 UI/ml. При пациента вирусният хепатит е установен едновременно с БК. Първоначално е започнато е лечение с Lamivudin и след снижаване на HBV ДНК на 60 UI/ml е добавен биологичният медикамент по време на поредна хоспитализация в рамките на 3 мес. от поставяне на диагнозата БК. При разглеждане на кандидатурата на пациента от комисията към НЗОК за отпускане на антицитоклинови медикаменти, отказано е продължаване на биологичното лечение до пълното негативиране на HBV ДНК. Междувременно пациентът прави много тежък тласък на БК и отива в чужбина и е изгубен от наблюдение

При друг пациент с активна HBV инфекция, все още не е постигнато пълно негативиране на HBV DNA, поради което към този момент се изчаква с включването на anti- TNF блокер. От всички скринирани пациенти при един се установява HCV

инфекция и репликация на вируса – HCV RNA 24 400 IU/ml, след което пациентът е изгубен от наблюдение.

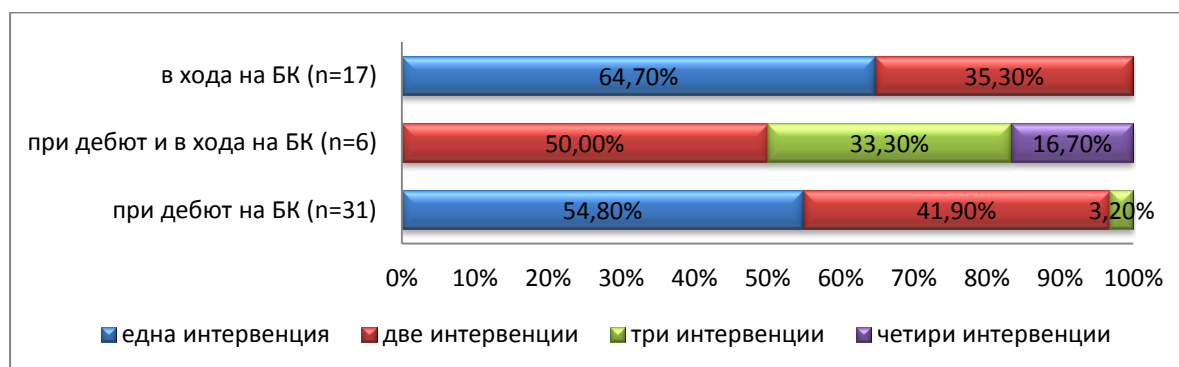
2.10. Хирургично лечение на БК

Известно е, че при 35 пациента диагнозата е поставена интраоперативно, при друга част от пациентите с БК оперативното лечение се налага в хода на заболяването поради настъпване на различни интестинални усложнения: фистулизация, фибростеноза, перианална болест и други. (фиг. 77)



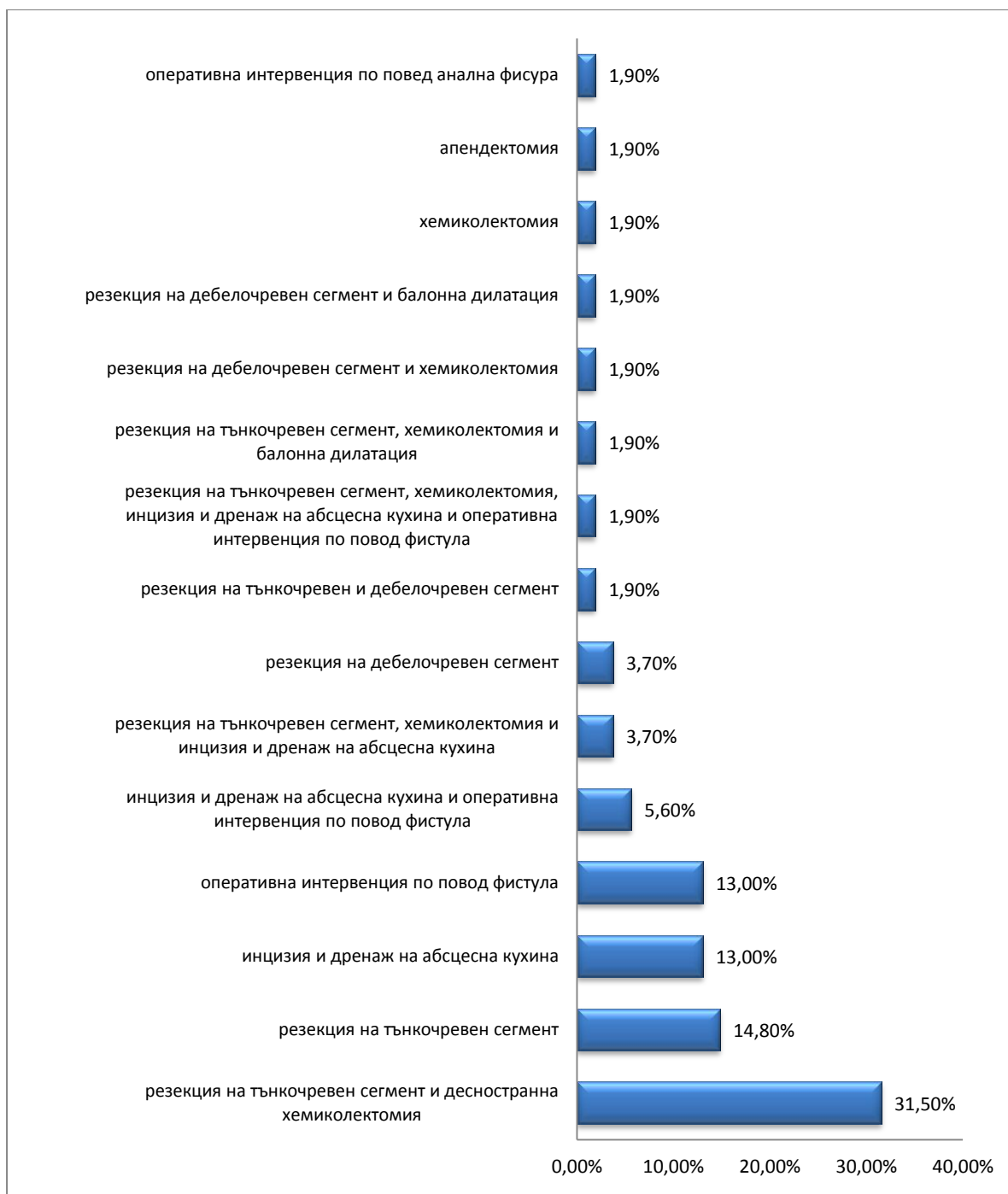
Фиг. 77. Проведено хирургично лечение при пациентите с БК (n=140)

Половината от пациентите с извършени оперативни процедури имат само един вид хирургична интервенция (51,90 %), 40,70 % са претърпели две хирургични интервенции, 5,60 % - три и 1,90 % - четири (фиг. 78).



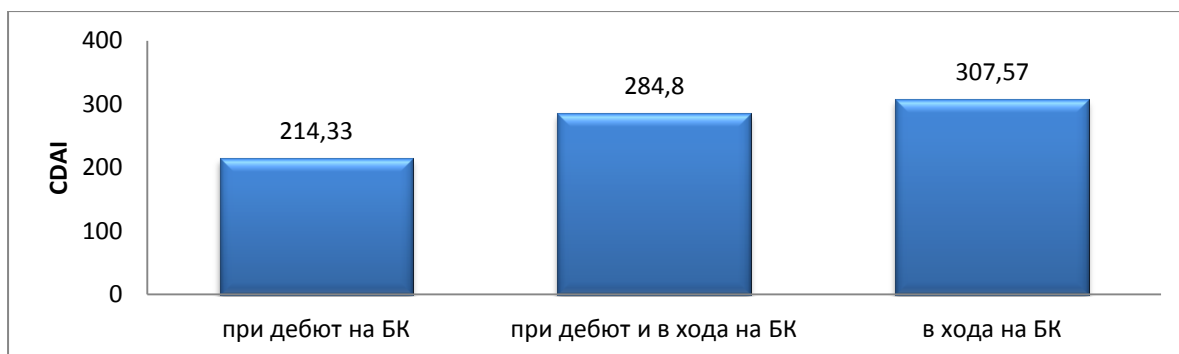
Фиг. 78. Хирургични интервенции проведени в хода на проследяването на пациентите с БК (p < 0,001)

Най-висок относителен дял имат пациентите с резекция на тънкочревен сегмент и десностранна хемиколектомия (31,50 %), последвани от тези с рецекция само на тънкочревен сегмент (14,00 %) и инцизия и дренаж на абсцесна кухина (13,00 %) и оперативна интервенция по повод фистула (13,00 %). (фиг. 79)



Фиг.79. Проведени хирургични интервенции

Умерено- висока е активността при всички пациенти, които са достигнали до оперативно лечение както при дебют, така и в хода на БК.



Фиг. 80. Хирургични интервенции проведени в хода на проследяването на пациентите с БК ($p < 0,05$)

3. Оценка на прогностичните фактори за прогресия и развитие на тежка болест

В литературата нарастват данните, които показват, че ранното интензивно лечение на БК с имуномодулатори и/или биологични медикаменти е свързано с повишената вероятност за постигане лигавично оздравяване и свободна от КС трайна ремисия [108, 263].

Имайки предвид рисковете, свързани с приложението на инумосупресивна терапия, тя трябва да бъде започната само при пациентите, които стартират с тежка активност на болестта. С цел ограничаване повторните курсове от лечение с КС и намаляване рисковите фактори от тази терапия, е необходима ранна оценка на риска от развитието на бъдеща тежка болест.

Според ЕССО за период от 5 години след поставяне на диагнозата има няколко предсказващи фактора (предиктори), които насочват към риск от развитие на тежка болест и инвалидизиране на пациентите. [374]

Предполага се, че присъствието на перианална болест и/или илеоколонна локализация и/или млада възраст (< 40 г.) при поставяне на диагнозата и/или необходимостта от лечение с КС при първи тласък се свързва с висок риск от инвалидизация в рамките на 5 г. след поставяне на диагнозата [57, 366]. При наличие на два или повече от тези рискови фактори е редно да се започне ранно лечение с тиопурины и/или биологични медикаменти.

Резултатите от извършеният анализ за оценка на риска от развитие на тежка болест и инвалидизация според прогностичните фактори на ЕССО, показва, че в нашата извадка факторът с най-висок предиктивен риск е наличието на перианална болест ($OR = 4.40 (0.47-40.60)$), следван от младата възраст – под 40 г. ($OR = 3.21 (0.89-11.49)$) (табл. 32). Нашите резултати потвърждават тези и на други автори. [57, 255]

Табл. 32. Оценка на риска от развитието на тежка и инвалидизираща БК, според рисковите фактори на ЕССО

Рискови фактори	Собствено проучване 2011 – 2017 г.		Loly et al. 2008 г.		Beaugerie et al. 2006 г.	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Перианална болест	4,40	0,47 - 40,60	2,6	1,4 - 5,1	1,8	1,2 - 2,8
Млада възраст (< 40 г.)	3,21	0,89 - 11,49	-	-	2,1	1,3 - 3,6
Илеоколонна локализация (L3)	1,74	0,70 - 4,31	1,7	1,1 - 2,8	-	-
Пенетрираща и/или стриктурираща болест (B2/B3)	1,14	0,48 - 2,68	2,11	1,4 - 3,2	-	-
КС при първи тласък	1,09	0,29 - 4,03	1,7	1,0 - 2,7	3,1	2,2 - 4,4

Резултатите представени на табл. 32 показват, че при сравняването на рисковите фактори за тежка и инвалидизираща БК, стойността на риска, който носят разглежданите фактори е значително по-висока в нашето изследване спрямо проучване на други автори (Loly и Beaugerie). При хронологичното проследяване на резултатите от разглежданите проучвания може да се каже, че се наблюдава нарастване на силата на едни фактори (перианална болест, млада възраст) и намаляване на силата на други (КС при първи тласък, пенетрираща и/или стриктурираща форма на протичане). При фактори като илеоколонната локализация се наблюдава сравнително запазване на силата на риска в хода на проследяване на проучванията.

Табл. 33. Прогностични фактори и оценка на риска за прогресия на БК и развитие на усложнена болест, според IBD Ahead [356]

Рискови фактори	Прогресиране на БК		Развитие на интестинални усложнения	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Тънкочревна локализация (L1)	1,02	0,39 - 2,64	9,42	3,84 - 23,13
ЕИП	1,33	0,26 - 6,64	2,23	0,66 - 7,56
Тютюнопушене	1,95	0,66 - 5,79	1,07	0,67 - 1,72

На табл. 33 е представена оценката на риска по отношение на прогресия на болестта и развитието на интестинални усложнения. Резултатите показват, че разглежданите фактори влияят с различна сила, като основен фактор за прогресия на БК е тютюнопушенето (OR = 1.95 (0.66-5.79)), а за развитието на интестинални усложнения е тънкочревната локализация (L1) на болестта - OR = 9.42 (3.84-23.13).

Оценката на риска за оперативно лечение показва, че в нашата извадка пациентите с пенетрираща и/или стриктурираща болест (B2/B3) са с най-висок риск за бъдещо хирургично лечение (OR = 7.71 (3.09-19.16)) (табл. 34). Резултатите потвърждават тези съобщени от Peyrin-Biroulet et al. (2016) и други автори през годините [342, 351, 422]. Тънкочревната локализация (L1) също носи повишен риск за последваща оперативна интервенция (OR = 3.12 (1.44-6.69)), което изтъкват и други автори.

Табл. 34. Прогностични фактори за оценка на риска от оперативно лечение, според IBD Ahead [356]

Рискови фактори	Собствено проучване 2011 – 2017 г.		Peyrin-Biroulet et al. 2016 [316]	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Пенетрираща и/или стиктурираща болест (B2/B3)	7,71	3,09 - 19,16	2,8	1,1 - 6,7
Тънкочревна локализация (L1)	3,12	1,44 - 6,69	3,4	1,9 - 6,1
Тютюнопушене	1,04	0,64 - 1,67	1,7	1,1 - 2,7
Млада възраст (< 40 г.)	1,03	0,49 - 2,18	-	-

4.4. Оценка на риска от усложнения при прогресиране на заболяването

На табл. 35 са представени резултатите от оценката на риска от прогресиране на БК и появата на усложнения при дебют и в хода на заболяването.

Табл. 35. Оценка на риска от усложнения при прогресиране на заболяването

Усложнения	Прогресия на БК		Прогресия в поведението на БК		Прогресия в обхвата и протичането на БК	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
ДЕБЮТ НА БК						
Интестинални усложнения	1,09	0,61-1,97	2,14	0,92-4,97	2,0	0,43-9,35
ЕИП	1,33	0,27-6,64	4,07	0,49-33,16	1,10	0,62-1,96
ХОД НА БК						
Интестинални усложнения	1,02	0,64-1,62	17,29	4,94-60,57	100 %	
ЕИП	2,21	0,47-10,19	3,48	0,77-15,82	1,15	0,17-7,18

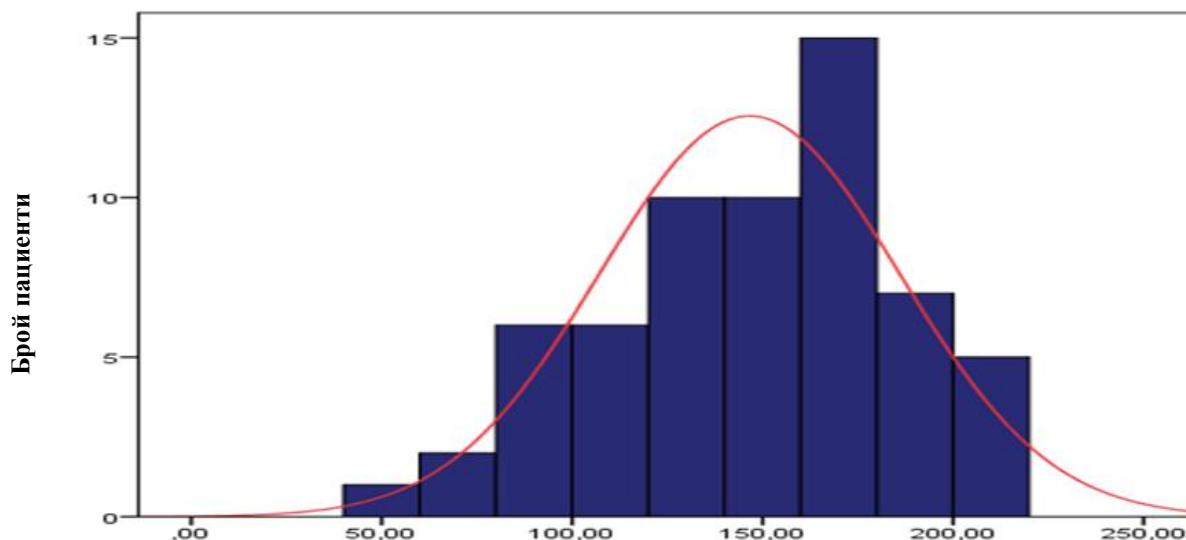
Данните показват, че за прогресия в обхвата на БК, по-голям риск, носят наличието на ЕИП при дебют на заболяването (OR = 1.33 (0.27-6.64)), като този фактор запазва челната си позиция и по отношение на прогресията в тежестта на протичането (OR = 4.07 (0.49-33.16)). Интестиналните усложнения от своя страна носят по-висок риск за едновременно прогресиране на обхвата и протичането на заболяването (OR = 2.00 (0.43-9.35)).

В хода на заболяването от друга страна прогресията в обхвата води до по-висок риск за появата на ЕИП (OR = 2.21 (0.47-10.19)). Прогресията в протичането на БК от своя страна води до значително по-висок риск за развитието на интестинални усложнения, приблизително 5 пъти по-висок от този за възникването на ЕИП. Едновременната прогресия на обхвата и протичането на заболяването (поведението на болестта) показва 100 % риск от проявата на интестинални усложнения в нашето изследване.

5. Оценка на качеството на живот и трудоспособност на пациентите с БК

В последните години освен постигане и поддържане на ремисия, при пациентите с IBD се поставят и други цели: подобряване качеството на живот (КЖ) при различни терапевтични режими в условие на активна болест и при постигане на трайна ремисия.

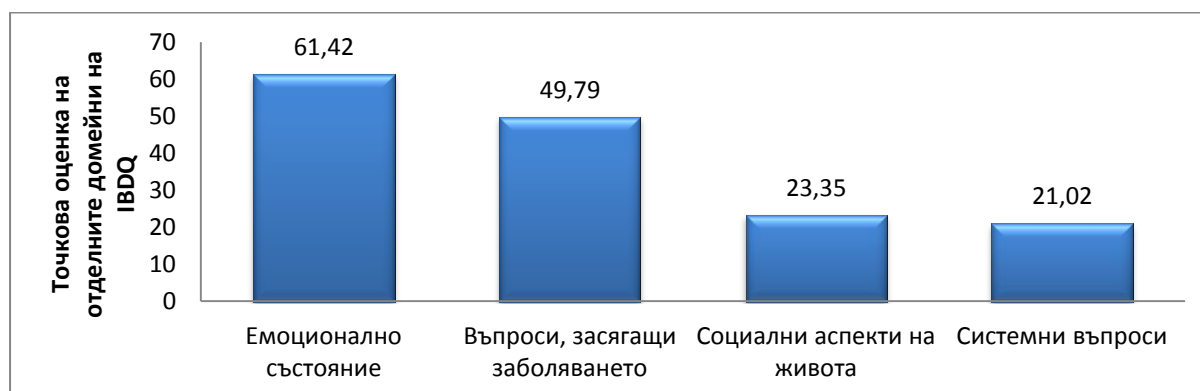
КЖ беше изследвано при 62 (44,30 %) пациенти от нашето проучване, като бяха използвани три въпросника за оценка качеството на живот при пациенти с БК (IBDQ, SF-36, EQ-5D-3L).



Фиг. 81. Качество на живот при пациенти с БК (IBDQ)

Средната стойност на КЖ при пациентите с БК е $146,55 \pm 39,39$, която показва, че изследваните пациенти с БК имат по-ниско от приетото за норма при ремисия КЖ 170 (фиг. 81).

Минималната стойност на общото КЖ при нашите пациенти е 44, а максималната е 218. Като стойности характерни за ремисия при БК (над 170) са показали 29,00 % от респондентите.



Фиг. 82. Средна оценка на отделните аспекти от IBDQ

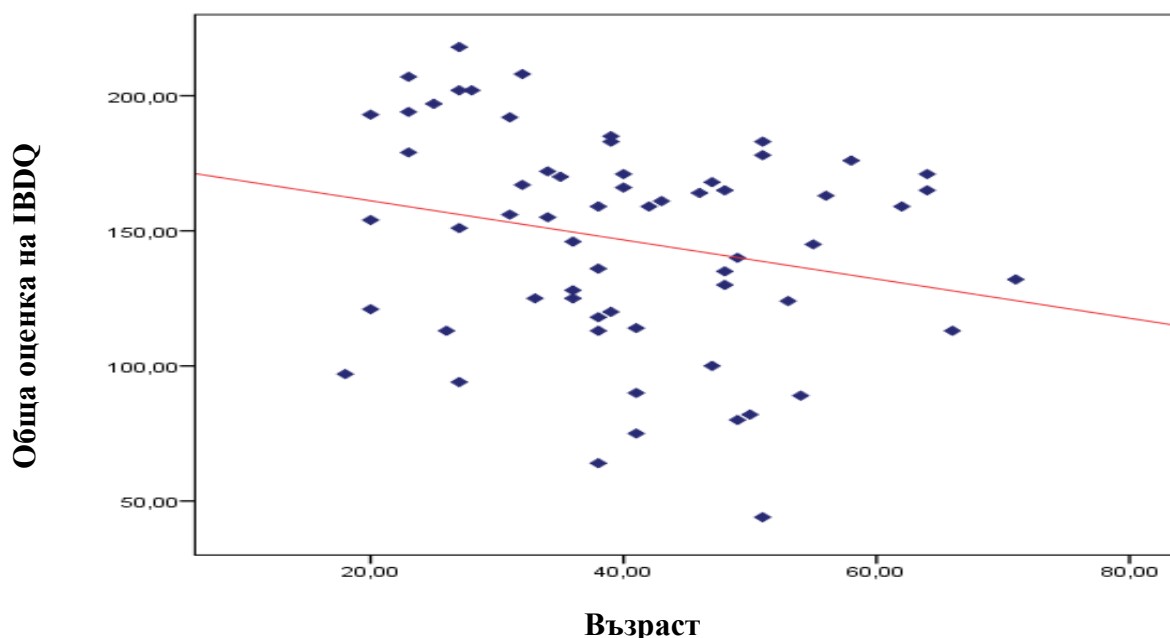
Резултатите от нашият анализ за оценка на факторите, които формират общото КЖ потвърждават резултатите публикувани от А. Атанасова през 2014 г., а именно, че с най-голяма тежест е емоционалното състояние на индивида. (фиг. 82) Това е показател, че пациентите с хронични възпалителни болести на червата, независимо от диагнозата (ЯК или БК) имат идентична самооценка за качеството си на живот. [4]

На табл. 36, 37 и 38 са представени социо-демографски, клинични и детерминанти, свързани с лечението, които са определени като водещи фактори при формирането на оценката за КЖ, измерена чрез **IBDQ** от редица автори. [28; 52; 57; 60; 70; 75; 110; 128; 147; 168; 183; 226; 299; 304; 326; 354; 376]

Сигнификантна разлика при социо-демографските детерминанти беше намерена само по отношение на възрастта и трудовата заетост ($p < 0,05$), като с най-ниско КЖ са пациентите над 40 г. (133,52). КЖ над 170, се приема като определящо при пациенти с БК в ремисия.

От гледна точка на трудовата заетост, логично пациентите, които са пенсионери по-болест имат най-ниско КЖ (113,30), като интересен резултат е този на домакините, които показват КЖ в границите на ремисията (180,50). Възможно е отсъствието на конкретна (стресираща) работна среда при наличие на обичайни дейности за поддържане на дома да оказват влияние върху този резултат.

В отделните субскали на КЖ, измерено чрез IBDQ по показателя възраст значима разлика се наблюдава при въпросите, засягащи заболяването и социалните аспекти на живота ($p < 0,05$), като най-ниско е качеството отново при пациентите над 40 г.



Фиг. 83. Зависимост между общата оценка за КЖ, измерена чрез IBDQ и възрастта на пациентите с БК

Резултатите, представени на фиг. 83 показват наличието на обратно пропорционална умерена зависимост между КЖ и възрастта ($r=-0,302$, $p<0,05$), особено изразена по отношение на ниското КЖ под 170 и високата възраст на пациентите. Въпреки, че средната оценка на КЖ е под възприетата за норма при постигане на ремисия 170, качеството на живот значително спада при лицата с БК над 40 г.

Трудовата заетост също показва наличието на сигнификантна разлика във всички субскали на IBDQ ($p < 0,05$) с изключение на емоционалното състояние.

Табл. 36. Социо-демографски детерминанти, свързани с качеството на живот при пациентите с БК

Показател		Общо КЖ	Емоционално състояние	Въпроси, засягащи заболяването	Социални аспекти на живота	Системни въпроси
Пол	Мъже	148,78 ± 36,51	61,65 ± 17,76	51,03 ± 11,21	23,68 ± 7,39	21,31 ± 6,95
	Жени	144,16 ± 42,76	61,16 ± 19,26	48,46 ± 13,73	23,0 ± 7,44	20,7 ± 6,90
Възраст	Под 40 г.	156,6 ± 37,91	64,83 ± 19,01	53,68 ± 10,54	25,51 ± 6,79	22,17 ± 7,19
	Над 40 г.	133,52 ± 38,08	57,0 ± 16,79	44,74 ± 13,11	20,55 ± 7,23	19,52 ± 6,26
Образование	Начално	145,75 ± 59,12	64,0 ± 26,58	46,50 ± 19,0	23,5 ± 9,0	21,25 ± 8,42
	Основно	141,08 ± 35,21	58,0 ± 16,34	47,77 ± 12,21	22,62 ± 6,99	21,62 ± 6,03
	Средно	152,0 ± 36,65	63,28 ± 17,17	52,0 ± 10,55	24,64 ± 7,13	21,32 ± 7,20
	Висше	130,2 ± 48,79	55,20 ± 22,62	43,20 ± 15,22	21,6 ± 7,92	19,60 ± 7,63
Семейно положение	Несемеен/а	144,25 ± 41,72	60,50 ± 18,75	49,06 ± 12,16	23,0 ± 7,82	20,13 ± 8,67
	Семеен/а	148,42 ± 39,46	62,42 ± 18,41	50,03 ± 12,75	24,19 ± 7,14	21,35 ± 5,91
	Разведен/а	130,0 ± 8,48	52,0 ± 5,65	43,0 ± 1,41	21,5 ± 6,36	23,0 ± 1,41
	Вдовец/а	155,0 ± 0,0	51,0 ± 0,0	57,0 ± 0,0	25,0 ± 0,0	31,0 ± 0,0
Трудова заетост	Работещ/а	160,22 ± 35,82	67,56 ± 17,46	52,74 ± 11,46	26,30 ± 6,49	24,0 ± 5,03
	Безработен/а	144,66 ± 42,52	60,33 ± 23,46	50,66 ± 7,37	23,66 ± 8,96	19,33 ± 7,09
	Учащ/а	141,66 ± 57,84	55,33 ± 30,82	50,66 ± 12,66	26,0 ± 6,55	17,33 ± 12,34
	Домакиня	180,50 ± 30,41	76,0 ± 15,55	60,50 ± 7,77	30,0 ± 5,65	25,50 ± 3,53
	Пенсионер по възраст	148,50 ± 23,33	61,0 ± 2,83	52,00 ± 11,31	26,0 ± 2,83	18,0 ± 8,48
	Пенсионер по болест	113,30 ± 35,55	48,50 ± 14,87	39,0 ± 13,27	17,20 ± 6,61	15,5 ± 6,48
Инвалидност	Не	136,00 ± 86,26	56,50 ± 37,47	43,50 ± 30,41	25,0 ± 14,14	20,5 ± 10,61
	ДА	126,31 ± 36,29	53,81 ± 14,68	43,37 ± 12,97	19,87 ± 6,84	17,5 ± 6,89
Тютюнопушене	Не	167,75 ± 42,60	73,25 ± 18,03	55,50 ± 12,50	28,0 ± 8,36	22,75 ± 7,36
	ДА	144,65 ± 38,39	60,22 ± 17,82	49,08 ± 12,15	23,28 ± 6,98	21,04 ± 6,85

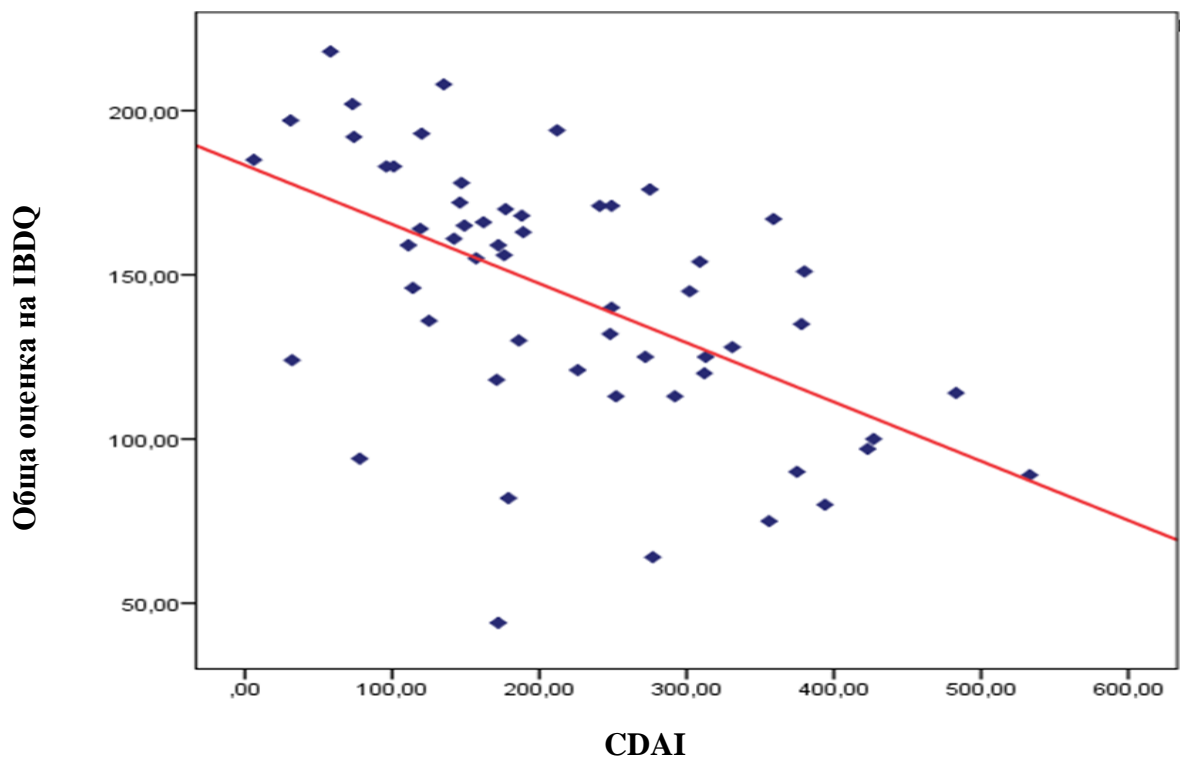
От гледна точка на останалите показатели от тази група не се доказва сигнификантна разлика, но можем да кажем, че жените, пациенти с висше образование, разведените, пушачите и тези с ТЕЛК, поради инвалидизиране вследствие на заболяването, имат най-ниско КЖ.

От клиничните детерминанти единственият показател, който показва наличието на сигнификантна разлика както в общата оценка, така и в отделните субскали на IBDQ е тежестта на заболяването, измерена чрез CDAI ($p < 0,05$), като логично пациентите в ремисия имат КЖ 171,57, докато тези с тежка болест 101,50 (табл. 37).

Табл. 37. Клинични детерминанти, свързани с качеството на живот при пациентите с БК

Показател		Общо КЖ	Емоционално състояние	Въпроси, засягащи заболяването	Социални аспекти на живота	Системни въпроси
CDAI	Ремисия	171,57 ± 30,72	72,0 ± 16,35	56,53 ± 8,32	26,84 ± 6,19	26,26 ± 4,81
	Лека активност	142,08 ± 42,38	59,92 ± 19,32	47,25 ± 15,65	23,5 ± 7,96	20,75 ± 5,69
	Умерена активност	125,78 ± 31,68	52,17 ± 14,55	45,13 ± 11,65	19,65 ± 6,49	16,47 ± 5,79
	Тежка болест	101,5 ± 17,67	39,50 ± 2,12	40,0 ± 11,31	17,5 ± 7,77	12,50 ± 2,12
Обхват	L1	149,33 ± 36,95	63,83 ± 16,45	50,38 ± 12,11	23,94 ± 7,36	20,88 ± 6,66
	L2	151,57 ± 34,71	63,14 ± 18,22	51,07 ± 9,28	25,42 ± 6,22	21,57 ± 6,03
	L3	147,78 ± 37,77	61,56 ± 17,03	50,04 ± 12,58	23,82 ± 6,95	21,56 ± 6,87
	L4	80,0 ± 0,0	30,0 ± 0,0	30,0 ± 0,0	11,0 ± 0,0	13,0 ± 0,0
Протичане	B1	169,38 ± 27,04	71,85 ± 15,23	57,15 ± 7,28	27,54 ± 6,27	24,15 ± 4,45
	B2	142,61 ± 35,41	59,50 ± 16,71	48,17 ± 10,98	23,57 ± 6,56	20,46 ± 6,32
	B3	140,33 ± 55,62	59,5 ± 22,55	46,33 ± 16,71	21,0 ± 10,86	21,5 ± 11,43
	B2+B3	139,11 ± 33,89	58,0 ± 15,52	48,11 ± 13,02	22,44 ± 5,22	19,0 ± 4,97
Перианална болест	НЕ	153,10 ± 32,45	64,6 ± 14,80	53,4 ± 8,73	24,05 ± 6,64	21,13 ± 6,26
	ДА	145,82 ± 36,95	61,05 ± 17,21	49,0 ± 11,81	23,4 ± 8,22	20,5 ± 7,47
Давност на БК	До 1 г.	157,27 ± 39,32	66,77 ± 18,38	53,05 ± 12,25	25,05 ± 7,81	22,09 ± 6,46
	До 5 г.	131,47 ± 38,98	53,0 ± 17,86	45,68 ± 13,35	21,68 ± 5,92	19,57 ± 7,35
	До 10 г.	151,0 ± 43,37	63,33 ± 19,66	51,2 ± 13,03	23,53 ± 9,22	21,93 ± 7,43
	Над 10 г.	143,83 ± 16,22	63,66 ± 6,86	47,33 ± 4,76	22,0 ± 3,95	19,33 ± 5,78
ЕКП	Не	149,23 ± 33,98	62,63 ± 16,55	50,79 ± 10,33	23,06 ± 7,58	21,68 ± 8,41
	ДА	144,68 ± 51,07	61,18 ± 21,83	47,94 ± 17,18	23,93 ± 7,22	21,05 ± 6,31
Тласъци на БК	1 тласък	161,14 ± 30,13	69,14 ± 12,10	52,71 ± 10,45	25,28 ± 5,87	23,14 ± 6,54
	До 5 тласъка	150,46 ± 40,72	62,5 ± 19,31	51,33 ± 11,55	24,95 ± 6,88	22,66 ± 6,35
	Над 5 тласъка	145,8 ± 37,07	61,06 ± 16,91	50,0 ± 12,72	22,73 ± 7,94	19,93 ± 7,01

По отношение на активността на заболяването, нашите резултати потвърждават тези и на други автори [66; 71; 87; 92; 171; 294; 332; 362; 391; 414], като намерихме обратно пропорционална силна зависимост между CDAI и КЖ, като повишената активност отрицателно повлиява не само общото КЖ, но и всички субскали на IBDQ ($r=-0,552$, $p<0,001$) (фиг. 84)



Фиг. 84. Зависимост между активността на заболяването и качеството на живот

От друга страна в нашето изследване на се установиха други значителни разлики между клиничните детерминанти и КЖ, както някои автори посочват например по-кратката продължителност на заболяването [209]. Дори напротив в нашата извадка, пациентите с най-малка давност (до 1 г.) имат най-добро КЖ 157,27, въпреки, че е под линията определена за ремисия (табл. 37).

Резултатите на табл. 38 показват влиянието на детерминантите, свързани с лечението на пациентите с БК и КЖ. Съществена разлика беше намерена само по отношение на прилаганата кортикостероидна терапия ($p < 0,05$), като с по-добро КЖ са пациентите, при които не са използвани кортикостероиди в процеса на лечение. Отрицателното влияние на кортикостероидите върху КЖ е доказано и в други изследвания [66; 71; 87; 92; 171; 194; 332; 312; 391], което само потвърждава надеждността на нашите резултати.

Въпреки, че не беше намерена сигнификантна разлика, резултатите от изследването влиянието на биологичното лечение върху КЖ показват, че добавянето на биологично лечение към терапевтичния план повлиява положително КЖ при пациентите с БК. Тези резултати са доказани и в други четири проучвания [150;152; 153; 255]

КЖ се повлиява негативно с повишаване броя на хоспитализациите, като нашият резултат потвърждава този намерен от други автори. [71, 92] С резултата от нашето изследване се доказва тенденцията към снижаване на КЖ с повишаване на броя на хоспитализациите на пациентите с БК.

Табл. 38. Детерминанти, свързани с лечението и оказващи влияния върху качеството на живот при пациентите с БК

Показател		Общо КЖ	Емоционално състояние	Въпроси, засягащи заболяването	Социални аспекти на живота	Системни въпроси
Консервативно лечение	5ASA, anti TNF, AZA	160,33 ± 36,83	63,33 ± 20,31	56,33 ± 6,03	26,33 ± 5,68	25,0 ± 6,93
	5 ASA	149,21 ± 47,31	62,26 ± 22,43	49,89 ± 14,67	24,57 ± 7,76	21,53 ± 7,71
	5 ASA, AZA	148,25 ± 14,43	65,25 ± 6,23	45,75 ± 7,45	24,0 ± 7,48	22,0 ± 2,16
	5ASA,anti TNF	149,15 ± 30,58	63,46 ± 13,09	50,0 ± 11,66	22,76 ± 5,96	22,23 ± 4,79
	Anti TNF	140,24 ± 47,10	58,71 ± 21,53	47,82 ± 14,02	22,76 ± 9,06	19,94 ± 8,16
	Anti TNF, AZA	171,0 ± 0,0	70,0 ± 0,0	61,00 ± 0,0	23,00 ± 0,0	25,0 ± 0,0
Кортикостероиди	НЕ	152,2 ± 35,38	63,51 ± 16,48	51,95 ± 10,89	23,73 ± 6,82	22,35 ± 6,35
	ДА	131,58 ± 46,33	55,88 ± 22,18	44,05 ± 14,74	22,35 ± 8,79	17,47 ± 7,15
Оперативно лечение	НЕ	149,65 ± 36,95	62,04 ± 18,08	51,48 ± 12,02	24,12 ± 7,08	21,45 ± 6,98
	ДА	145,34 ± 38,01	61,82 ± 17,02	48,23 ± 11,47	23,83 ± 7,11	20,84 ± 6,22
Хоспитализация	До 5	152,50 ± 34,30	64,23 ± 16,90	51,84 ± 9,78	24,96 ± 5,93	21,27 ± 6,77
	5 – 10	149,0 ± 42,46	61,41 ± 19,45	50,0 ± 14,71	23,58 ± 8,07	22,94 ± 6,03
	Над 10	122,25 ± 37,33	51,25 ± 15,45	43,13 ± 12,65	19,0 ± 7,27	16,50 ± 7,15

На табл. 39 са представени данните на три проучвания в областта на КЖ, измерено чрез IBDQ при пациенти с БК и ЯК.

Табл. 39. Сравнение на резултатите според IBDQ

	Собствено проучване (2017) БК (n=62)	А. Атанасова (2014) ЯК (n=67)	М. Kalafateli et al. (2013) БК (n=38)	М. Kalafateli et al. (2013) ЯК (n=51)
Общо КЖ	155,5 (44-218)	158 (52-222)	174 (94-220)	190 (76-220)
Емоционално състояние	65 (20-92)	53 (20-84)	67 (33-83)	68 (21-83)
Въпроси, засягащи заболяването	53 (13-70)	52.5 (16-70)	55 (28-70)	60 (37-70)
Социални аспекти на живота	24 (6-35)	27.5 (6-35)	33 (13-35)	34 (6-35)
Системни въпроси	23 (6-35)	24 (8-35)	30 (11-35)	30 (5-35)

Резултатите показват, че пациентите с БК имат по-ниско КЖ в сравнение с тези с ЯК не само в българската популация, но и в гръцката [215].

Друга разлика, която прави впечатление е, че въпреки сходните характеристики на двете нации, като балкански народи, гръцките пациенти с БК и ЯК имат значително по-добро КЖ в сравнение с пациентите в българските изследвания, които се намират

под прага определен за ремисия. Тези резултати могат да се тълкуват по различни начини. Първият е свързан с тежестта на болестта на изследваните пациенти, като тези в българските проучвания се характеризират с по-тежка болест. Второ, разликата може да се дължи и на прилаганите методи за лечение, обхват и проследяване на пациентите. Независимо от причините, резултатите показват, че е наложително да се направят някои промени в съществуващите до момента алгоритми за диагностика и лечение на българските пациенти с цел по-ранното им обхващане и ограничаване риска от усложнения и утежняване на заболяването.

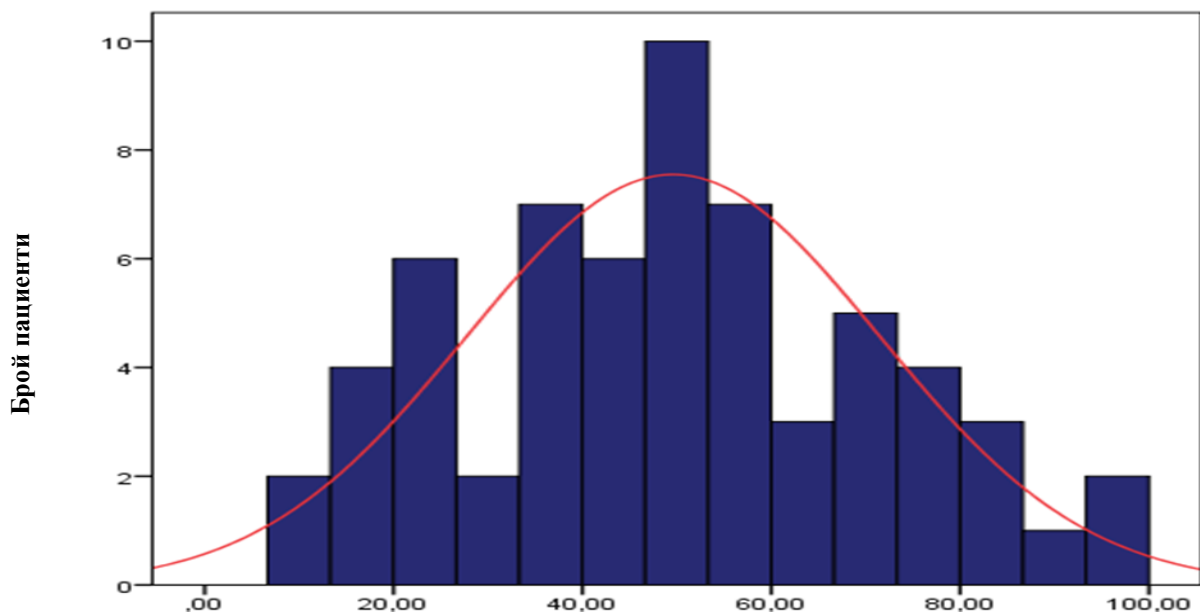
Вторият въпросник за оценка КЖ, който беше използван в нашата извадка е **SF-36**, който оценява физическото и психическо здраве на пациентите.

Средната оценка на физическото здраве според SF-36 в нашата извадка е $49,62 \pm 21,84$, минимална 11,43, максимална 98,91. (фиг. 85)

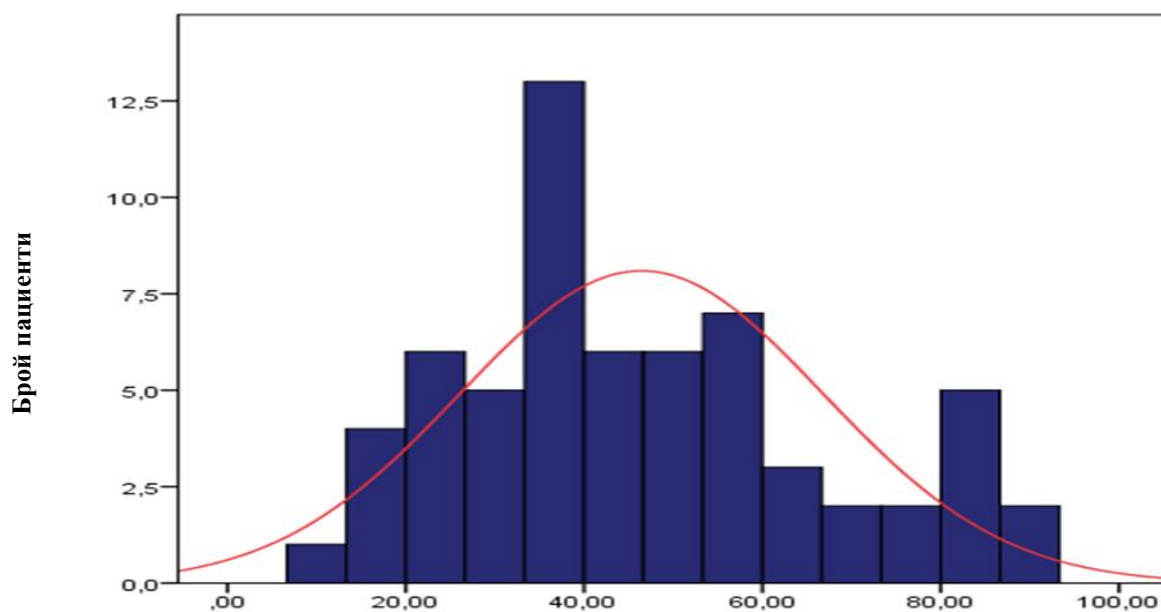
Основният фактор, от тези формиращи оценката за SF-36, който оказва влияние върху физическото здраве е физическото функциониране.

Средната оценка на психическото здраве, измерена чрез SF-36 е $46,44 \pm 20,37$, минимална 8,00, максимална 90,0. (фиг. 86)

Основният фактор при формирането на психическото здраве е емоционалните проблеми.



Фиг. 85. Оценка качеството на живот, измерена чрез SF-36 – физическо здраве



Фиг. 86. Оценка качеството на живот, измерена чрез SF-36 – психическо здраве

Факторите, които оказват влияние върху оценката за физическото здраве на пациентите с БК са тежестта на заболяването и трудовата заетост, които се характеризират с отрицателно умерено, клонящо към силно влияние (табл. 40). За психическото здраве не бяха намерени предиктори, които да оказват силно влияние върху формирането на оценката за него.

Табл. 40. Мултирегресионен анализ за определяне на предикторите оказващи влияние върху физическото здраве

Фактор	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Тежест на БК (CDAI)	-0,095	0,04	-0,475	-2,36	0,036
Трудова заетост	-3,97	1,77	-0,450	-2,24	0,045

На табл. 41 е представено влиянието на активността на заболяването върху общото физическо и психическо здраве и отделните субскали на SF-36.

Значителна разлика се наблюдава при всички субскали с изключение на Работа (Role - Physical Functioning - RP) и Ролево функциониране, дължимо на емоционалното състояние (Role - emotional - RE). При тези две субскали стойностите са еднакво ниски, независимо от активността на заболяването.

От гледна точка на разликата в отделните групи на активност на заболяването и средната стойност на SF-36, може да се каже, че КЖ измерено през призмата на физическото здраве се различава по-значително, отколкото КЖ при психическото здраве. В случая може да се каже, че активността на заболяването оказва значително по-високо влияние върху физическото здраве на пациентите, които при тежка болест

показват изключително ниски стойности на показателя (18,9). Докато психическото здраве показва по-плавни разлики в отделните групи и дори в най-тежката оценката е в пъти по-висока (31,4) от тази на физическото здраве.

Табл. 41. Активност на заболяването и SF-36

	В ремисия	Лека	Умерена	Тежка	p
PF	74.7 ± 22.5	70.9 ± 21.6	54.3 ± 29.2	20.0 ± 7.1	< 0.01
RP	23.7 ± 41.2	29.5 ± 41.6	9.7 ± 24.7	12.5 ± 17.6	> 0.05
BP	75.8 ± 20.0	57.1 ± 22.7	40.2 ± 16.7	36.3 ± 19.4	< 0.001
GH	55.3 ± 20.2	43.2 ± 19.8	32.0 ± 14.7	15.0 ± 14.1	< 0.001
VT	61.1 ± 13.5	46.6 ± 20.8	39.1 ± 17.1	37.5 ± 10.6	< 0.001
SF	76.3 ± 20.7	62.5 ± 29.2	48.9 ± 24.7	50.0 ± 0.0	< 0.01
RE	21.1 ± 41.8	24.2 ± 39.7	13.1 ± 27.9	-	> 0.05
MH	62.5 ± 15.2	54.6 ± 22.1	44.0 ± 18.1	38.0 ± 8.5	< 0.01
Физическо здраве	60.5 ± 21.1	52.5 ± 21.0	39.2 ± 18.2	18.9 ± 5.2	< 0.01
Психическо здраве	55.2 ± 18.1	46.7 ± 22.3	36.6 ± 16.5	31.4 ± 6.1	< 0.05

На табл. 42 е представено сравнения на резултатите между три проучвания в областта на IBD, в три различни времеви интервала.

На пръв поглед наблюдаваме съществена разлика в резултатите и в четирите колони, като проучването на Н. Stjernman проведено през 2011 г. показва по-високи резултати в сравнение и с двете български изследвания в отделните субскали на SF-36. [391] При пациентите с IBD в българската популация се наблюдава, че тези с БК имат по-добро КЖ от тези с ЯК.

Табл. 42. Сравняване на резултатите за оценка КЖ, чрез SF-36

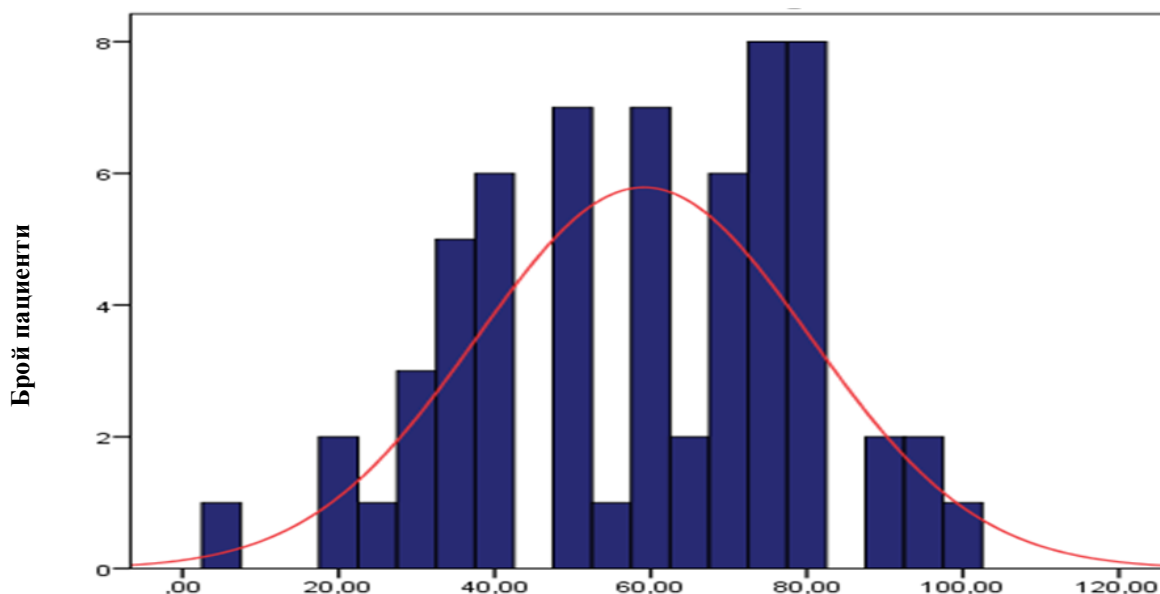
	Собствено проучване (2017) БК (n=62)	А. Атанасова (2014) ЯК (n=67)	Н. Stjernman (2011) БК (n=497)	Н. Stjernman (2011) ЯК (n=284)
PF	65.5	25.4	83.5	90.5
RP	19.3	6.4	65.1	79.0
BP	57.0	4.8	65.7	76.0
GH	41.1	17.1	54.3	65.9
VT	49.2	21.2	55.1	64.6
SF	62.7	6.0	79.8	85.6
RE	20.2	4.9	75.9	82.2
MH	53.5	19.6	74.7	78.1
Физическо здраве	49.6	53.8	44.3	49.4
Психическо здраве	46.4	44.9	45.9	47.6

Общата оценка за физическото и психическо здраве от друга страна не се различава съществено и в трите изследвания, което показва, че резултатите от българските изследвания кореспондират с тези на другите автори и дават актуална и адекватна оценка на здравословното физическо и психическо състояние на пациентите

с IBD.

Тези резултати показват, че въпросниците за оценка качеството на живот са използвани и обработени коректно и резултатите се характеризират с висока достоверност и надеждност.

Третият въпросник за оценка на КЖ, който беше използван при нашите пациенти е **EQ-5D-3L**.



Фиг. 87. Качество на живот, измерено чрез EQ-5D-3L

На фиг. 87 е представена честотата на пациентите, в зависимост от оценката на EQ-5D-3L, като средната оценка е $59,11 \pm 21,36$, минимална 5,00, максимална 99,00.

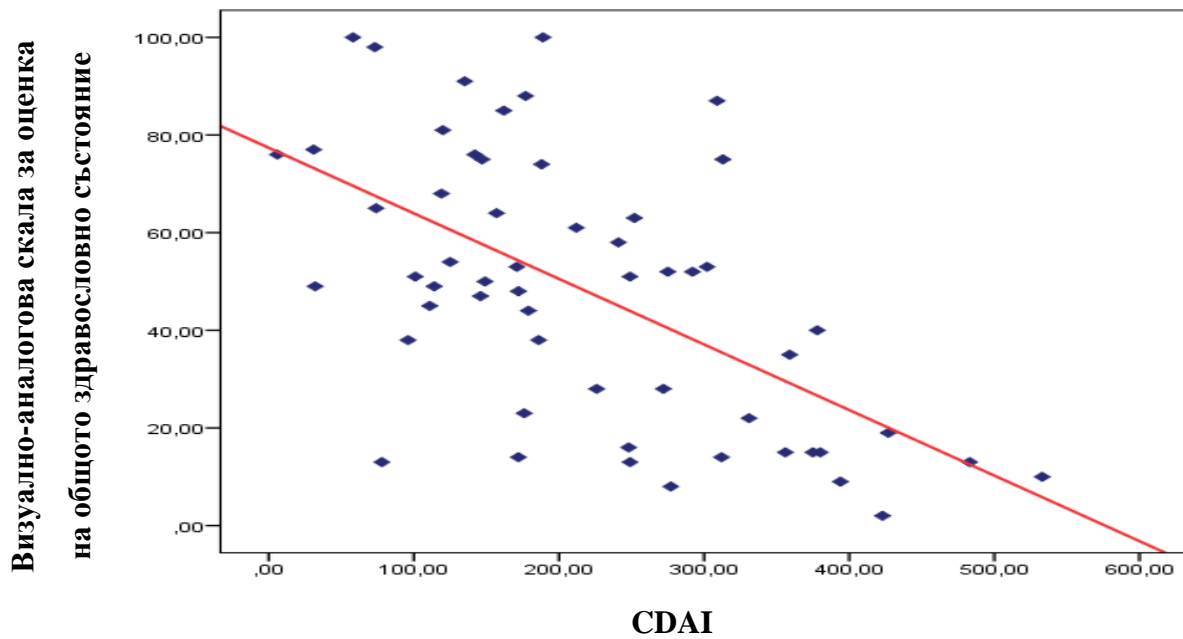
На табл. 43 е представен основният фактор, оказващ влияние върху КЖ, измерено чрез EQ-5D-3L. Това отново е тежестта на БК.

Табл. 43. Мултирегресионен анализ за определяне на предикторите оказващи влияние върху EQ-5D-3L

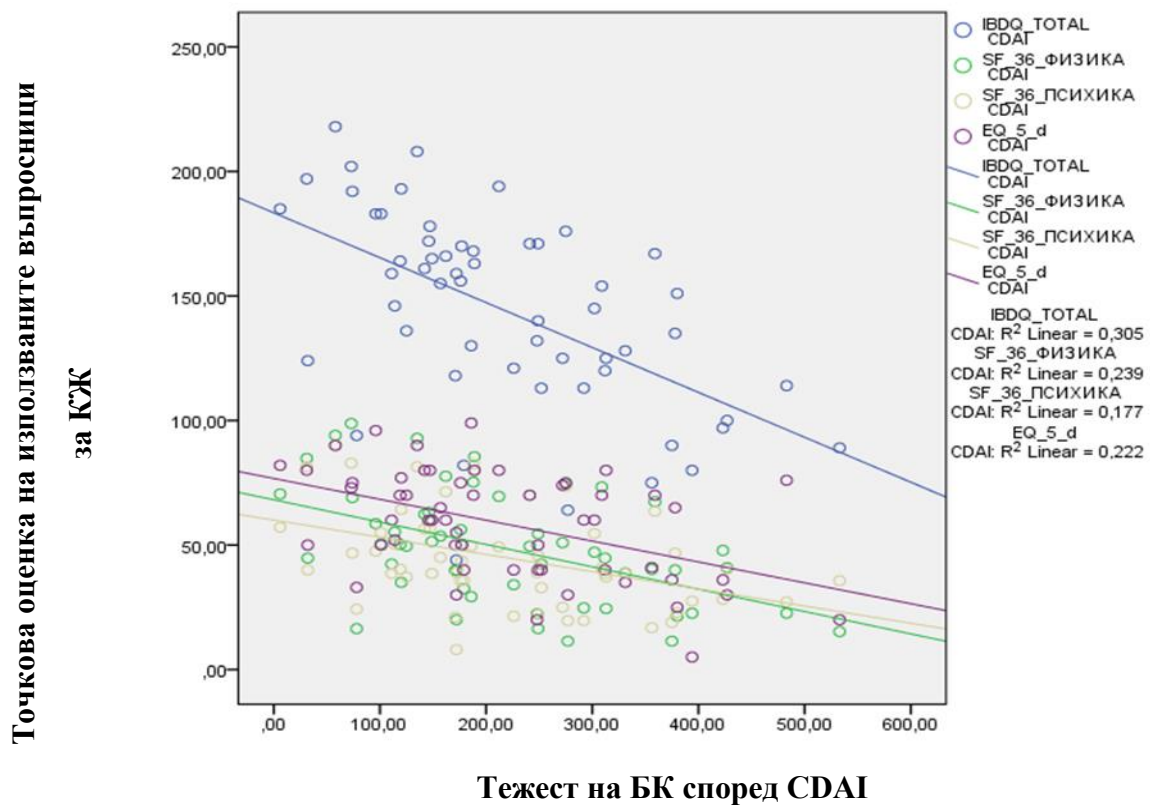
Фактор	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Тежест на БК (CDAI)	-0,136	0,056	-0,556	-2,41	0,031

Визуално-аналоговата скала, която е част от EQ-5D-3L показва значителна разлика само по отношение на активността на заболяването, като пациентите в ремисия дават средна оценка $63,3 \pm 22,2$, а пациентите с тежка болест съответно $11,5 \pm 2,1$, която е над 6 пъти по-ниска. За пациентите с лека и умерена активност средната оценка е както следва $57,6 \pm 26,2$ и $33,5 \pm 23,6$. Между активността на БК и визуално-аналоговата скала за оценка на общото здравословно състояние на пациентите беше

намерена обратнопропорционална силна зависимост ($r=-0.586$, $p < 0.001$) (фиг. 88).



Фиг. 88. Зависимост между визуално-аналогова скала за оценка на общото здравословно състояние и CDAI



Фиг. 89. Корелация между CDAI и въпросниците за КЖ

Резултатите от корелационният анализ показват, че зависимостта между CDAI и въпросниците за оценка КЖ варира от умерена до силна (фиг. 89), като най-силна зависимост се наблюдава между общата оценка за КЖ, измерена чрез IBDQ и CDAI.

6. Оценка на рисковите фактори при пациенти с БК, оказващи влияние върху качеството им на живот

За извършване на оценката на рисковите фактори при пациентите с БК, които оказват влияние върху КЖ приехме като основна мярка $IBDQ \geq 170$, което в много научни статии се приема като ремисия и съответно добро КЖ при пациентите с конкретното заболяване.

Съществуват редица изследвания, които доказват, че етническата и расова принадлежност на пациентите се явяват предпоставка за поява на БК [74, 133, 216, 247, 260, 283]. В нашето изследване преобладават българите (56,10 %), следвани от български граждани, които се самоопределят като принадлежащи към турския етнос с 25,00 %. (табл. 2)

В нашата извадка се доказва, че българските граждани, които принадлежат към турският и ромският етнос имат по-висок риск от лошо КЖ, вследствие на БК и породените от заболяването усложнения ($OR=1,28 (0,55-2,94)$).

От друга страна бяха намерени данни за влиянието на местоживеенето върху развитието на БК, като в някои проучвания живеенето в града и по-високият образователен ценз са статистически значими предпоставки за ранна диагностика на пациентите с БК. Би могло да се даде обяснение, че тези фактори благоприятстват по-бързото диагностициране на заболяването поради проявена инициатива от страна на пациентите и по-бърз достъп до специализирана медицинска помощ. [383, 386] Резултатите от нашето изследване потвърждават тези на другите автори, като пациентите с БК, които живеят в селските райони имат по-висок риск от ниско КЖ ($OR=1,25 (0,38-4,11)$).

В свое изследване MD Karrelman и съавтори през 2007 г. описват, че разпространението на БК се увеличава с напредването на възрастта, като се наблюдава стабилизиране след 30-тата година на пациентите. [221] Друг авторски колектив описва, че БК се диагностицира при по-младите хора на възраст под 25 г., като проучванията показват бимодално възрастово разпределение с възможност за втори пик между 50 и 80 г. [140].

В нашето изследване като високо рискови за ниско КЖ се определят пациентите с БК на възраст над 40 г. ($OR=2,54 (1,02-6,33)$). С това нашите данни се различават от тези в литературата.

При децата разпространението на БК е по-ниско при момчетата в сравнение с момчетата ($OR=0,82 (0,73-0,92)$). При възрастните, разпространението на БК е по-голямо сред жените ($OR=1,18 (1,14-1,23)$). [221]

Съотношението мъже:жени при БК е 2,6:1, което показва преваляване на мъжкия пол, при изследване проведено в Кайро. [142] Резултатите при друго изследване в Тунис са подобни на тези. [304]

Други автори в своите изследвания в Япония, Китай [78], Северна Америка, Швеция и Северна Франция показват надмощие на жените с БК. [78].

През 2012 г. Siddique и колегите му доказват, че честотата при мъжете и жените е еднаква в Кувейт. [375].

Тези различия могат да се обяснят по няколко начина, включително и факта, че съотношението между половете при пациенти с БК е силно зависимо от възрастта и географската област. [78].

През 2016 г. нашите резултати потвърждават тези на изследванията в Япония, Китай, Северна Америка, Швеция и Северна Франция, че женският пол е по-рисков не само за развитие на БК, но за ниско КЖ при пациентите с това заболяване (OR=1,22 (0,66-2,22)).

Ролята на апендектомията като рисков фактор за развитие на болестта остава спорен в научната литература, като много автори описват, че апендектомията може да бъде свързана с БК, но няма статистически доказани данни за тези твърдения [284] В нашето изследване от друга страна се доказва, че всички пациенти, при които е била извършена апендектомия се наблюдава лошо КЖ под 170 т. според IBDQ.

Тютюнопушенето обикновено се приема като рисков фактор за БК. Cosnes и др. [106] показват в проспективно проучване, че настоящите пушачи са имали по-тежко протичане на заболяването в сравнение с пациентите, които се отказват от пушенето. Освен това е установено, че тютюнопушенето е независим рисков фактор за рецидивирание на болестта след операцията. От друга страна жените-пушачи имат по-лошо здраве, свързано с КЖ. [338]

Резултатите в нашето проучване също доказват, че пушачите имат по-висок риск от ниско КЖ при пациенти с БК (OR=1,08 (0,87-1,32)), като не беше намерена съществена разлика в КЖ според средния брой изпушени цигари (11 цигари за пациентите с ниско КЖ и 13 за пациентите с КЖ над 170). Възрастта, на която пациентите са започнали да пушат също не се различава сигнификантно между тези с КЖ под 170 (19,0 г.) и над 170 (20,4 г.).

При нашите пациенти освен общоизвестните рискови фактори, разглеждани в литературата се появиха и нови такива, които нямат тази популярност в научните среди, като някои от тях са свързани с начина на живот на пациентите, а друга с използваните медикаменти.

Първият рисков фактор от тази група, който оказва влияние върху КЖ, при пациентите с БК и в частност иницира ниско КЖ е използването на НСПВС. Употребата им е фактор, характеризиращ се с изключително висок риск за лошо КЖ (OR=6,24 (0,91-42,85)). Към момента няма достъпни резултати за влиянието на НСПВС върху качеството на живот, но в едно проучване на Американският колеж по гастроентерология са представени резултати от изследването на влиянието на НСПВС

върху развитието на БК и доказват, че високите дози на тези медикаменти, по-голямата продължителност на използване и по-високата честота на употреба се свързват с повишен риск от развитието на БК. [438]

Липсата на физическата активност е друг фактор, характеризиращ се с висок риск от ниско КЖ (OR=6,4 (1,53-26,78)). По този въпрос са писали само още двама автори, които доказват след проведени програми с упражнения за пациенти с БК, че физическата активност подобрява КЖ, намалява се риска от развитие на усложнения свързани със заболяването, намалява се стреса и се подобрява общото физическо здраве на пациентите. [258; 291]

През последните години въпросът с употребата на наркотични вещества от пациенти с БК започва да придобива популярност, но изследванията са главно в областта на проблемите, свързани със самото заболяване, като тежест на заболяването, усложнения, оперативно лечение и други. [257] В достъпната литература нито един автор не разглежда въпроса за влиянието на употребата на наркотични вещества върху КЖ на пациентите с БК, като в нашето изследване това се определя като рисков фактор за ниско КЖ (OR=1,47 (0,34-6,37)), а всички пациенти, които са посочили, че употребяват наркотични вещества, употребяват предимно Cannabis от сем. Cannabaceae.

Употребата на алкохол е друг фактор, който оказва влияние върху КЖ и се определя като рисков за ниско КЖ (OR=1,76 (0,81-3,83)). Въпреки, че няма сигнификантна разлика пациентите, които имат ниско и лошо КЖ под 170 употребяват по-голямо количество алкохол (средно 302,5 мл. за пациенти с КЖ над 170 към 482,5 мл. за пациенти с КЖ под 170). Основната напитка, която се консумира от тези пациенти е бирата, като количеството и варира от 330 мл. до 1 л.

Няколко автора изследват влиянието на различни алкохолни напитки върху състоянието на пациенти с БК и здрави индивиди и доказват, че не се наблюдава разлика в преработването на алкохола, но се наблюдават по-чести оплаквания от коремни болки при пациенти с БК, които авторите описват с високото съдържание на захари в някои от напитките. [188] Към момента не бяха намерени литературни данни за влиянието на употребата на алкохол върху КЖ на пациентите с БК.

Табл. 44. Мултирегресионен анализ за определяне на предикторите оказващи влияние върху КЖ

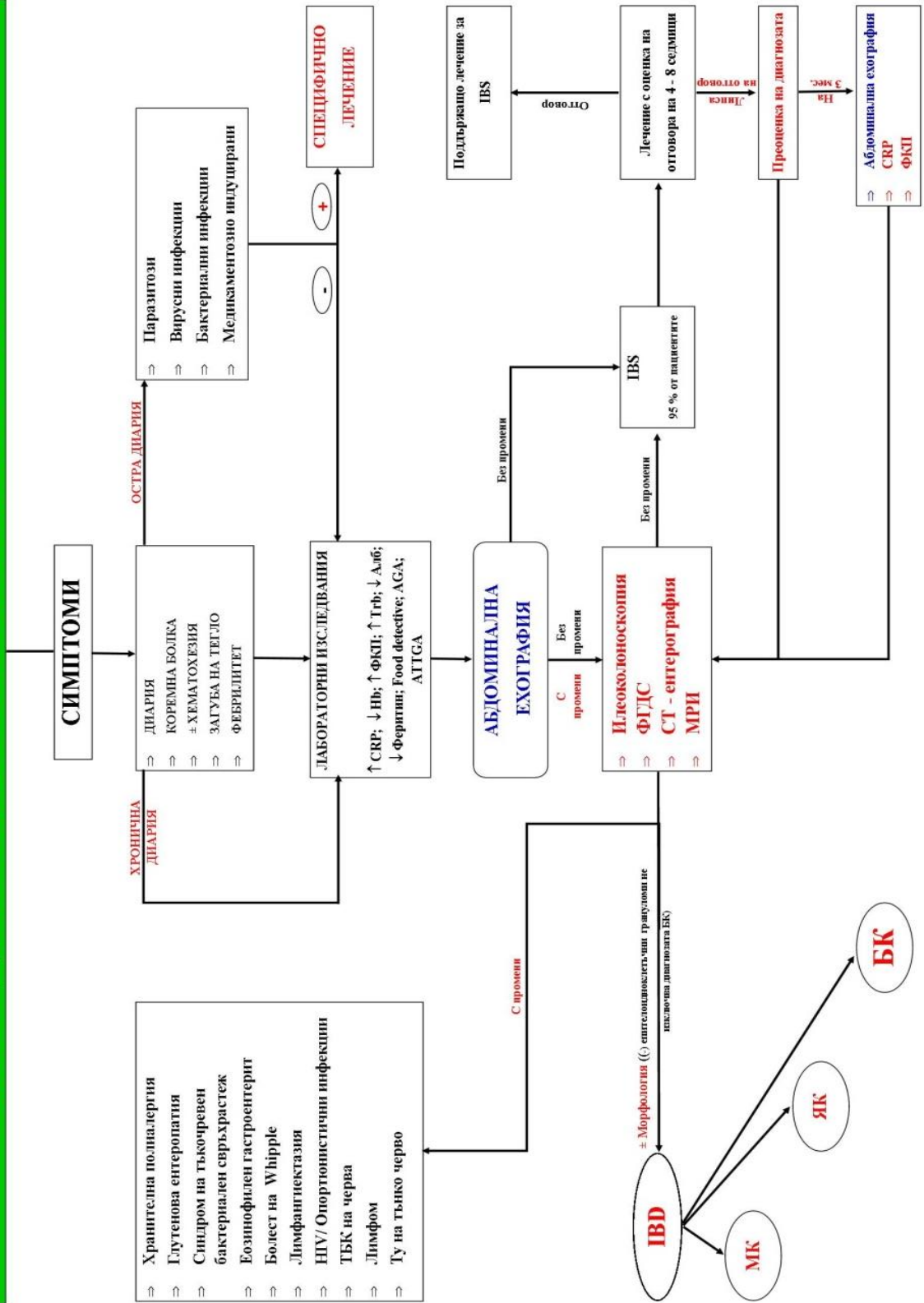
Фактор	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Употребата на НСПВС	-58,228	8,085	-0,903	-7,20	0,001
Големия брой хоспитализации	-3,702	1,065	-0,436	-3,47	0,018

От проведенният мултирегресионен анализ върху КЖ, измерено чрез IBDQ като основни предиктори се определиха употребата на НСПВС и големият брой хоспитализации, които оказват негативно влияние или с други думи казано водят до ниско и лошо КЖ при пациентите с БК (табл. 44).

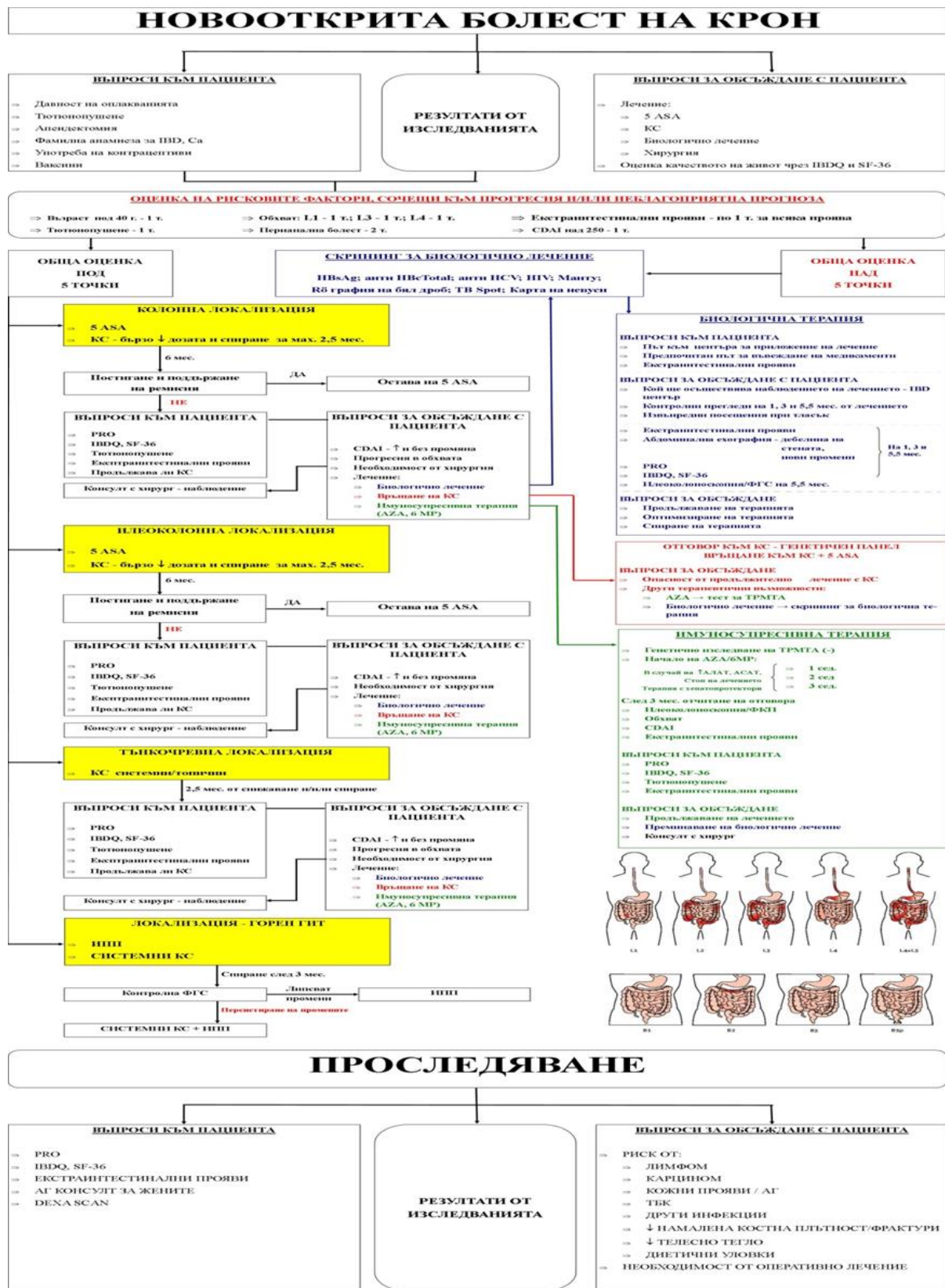
7. Създаване на алгоритъм за ранна диагностика и снижаване на риска от прогресиране на заболяването

Наличието на множество фактори, които действат върху прогресията на БК, достигането на ремисия, поддържането ѝ без употреба на КС, както и преминаването от един терапевтичен режим в друг с оглед постигане и поддържане на стабилна ремисия, както и по-добро КЖ, поставят пред IBD специалистите много нови задачи. За постигането на всички тези цели се налага да се създадат и стъпков модели под формата на алгоритми за ранна диагностика, снижаване на риска от прогресия на БК и проследяване на пациентите при различните етапи от живота им, съобразно с индивидуалните потребности. Разнообразието на клинични симптоми при дебют на болестта, както и широката гама от заболявания, които влизат в диференциална диагноза изисква стъпки, които да определят кои клинични, лабораторни и инструментални изследвания трябва да се въведат за оценка на пациентите, при които има клинично подозрение за IBD (БК), така че най-бързо да се достигне до поставяне на диагнозата и да се скъси периода от поява на оплаквания до получаване на адекватно лечение.

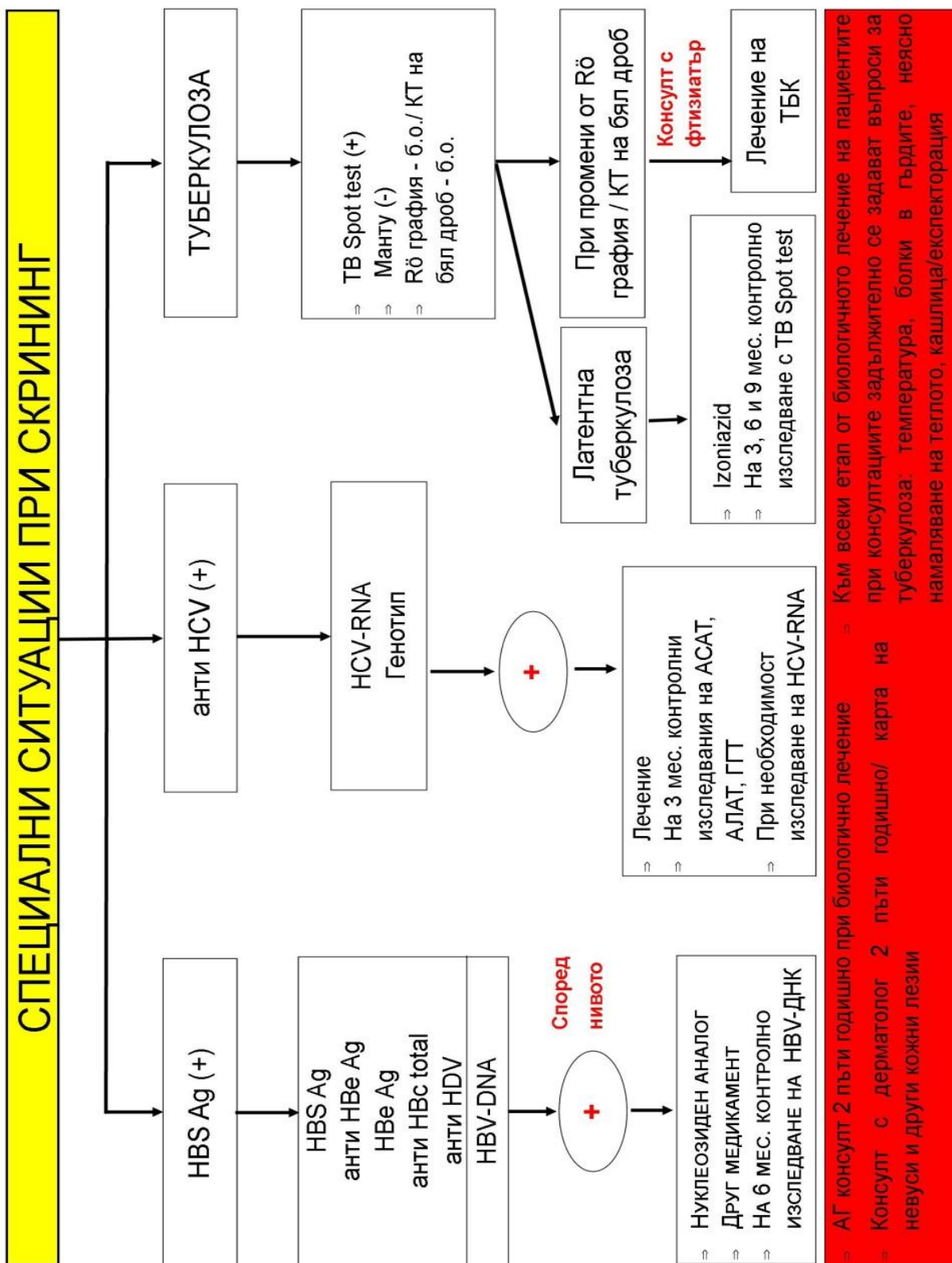
РАННА ДИАГНОСТИКА НА БОЛЕСТ НА КРОН



8. Създаване на алгоритъм за проследяване на пациентите с БК (виж приложение № 2)



9. Създаване на алгоритъм при специални ситуации при скрининг на пациентите с БК



Заклучение

БК е хронично рецидивиращо автоимунно заболяване с най-честа клинична изява коремно-болков, астенодинамичен и диарийен синдром. CRP и ФКП са надеждни клинично-лабораторни показатели, които корелират с тежестта и активността на болестта.

При откриване на БК с най-висока активност са пациентите с тънкочревна локализация, последвани от тези с дебелочревен обхват на болестта. С постоянна висока активност на болестта обективизирана, чрез CDAI са пациентите с перианална болест.

В рамките на първата година от установяване на заболяването може да се постигне снижаване активността и постигане на ремисия в повече от половината от случаите. С най-висока активност измерена посредством CDAI са пациентите с пенетрираща и стриктурираща форма на протичане.

Прогностични фактори за тежка активност на БК са младата възраст при дебютът, тютюнопушенето, перианалната болест и наличието на ЕИП. Пенетриращата и/или стриктуриращата форма на болестта се явяват рисков фактор за оперативно лечение.

Пациентите с БК в българската популация се характеризират с ниско КЖ (измерено, чрез SF 36, EQ 5D). Основен фактор оказващ неблагоприятно въздействие върху КЖ е активността на болестта. Негативно влияние оказват и младата възраст при дебют (под 40 г.), трудовата заетост, употребата на КС и НСПВС, липсата на физическа активност и големия брой хоспитализации (над 10).

Въпреки, че както диагностицирането, така и медикаментозното лечение претърпяват значително развитие през последните няколко десетилетия, все още БК остава сериозно предизвикателство. На този етап е трудно да се постигне единен терапевтичен подход при всички пациенти. За постигане на трайна клинична ремисия и поддържането ѝ, се налага персонализиран подход, индивидуализиране на лечението, динамично проследяване на отговора и постигането на добро КЖ при тези пациенти.

Изводи

- 1) При всички пациенти независимо от етапа на заболяването в клиничната картина преобладават: коремната болка, диария, астенодинамия, които в хода на проследяване запазват висока честота.
- 2) При дебют на болестта с най-висока активност са пациентите с дебелочревна локализация на заболяването (L2)- 54,50%, следвани от тези с тънкочревна локализация (L1)- 71,40%, като средната стойност на CDAI при тях е съответно 294,41 и 238,25.
- 3) Пациентите с перианална болест се характеризират с висока активност на заболяването, която се запазва във времето. При дебют на БК и през първата година пациентите с пенетрираща болест (B3) имат най-висок индекс на активност (CDAI – 302,4 респ. 318,4). В хода на проследяването на третата и шестата година с най-висока активност са онези, при които болестта е с пенетрираща и стриктурираща форма на протичане (CDAI – 353,2 респ. 306,9).
- 4) в рамките на първата година пациентите могат да постигнат ремисия или активността на заболяването им спада до лека форма - 54,40 %.
- 5) В нашето изследване като прогностични фактори за тежка болест установихме: младата възраст (под 40 г.) при дебют на заболяването, перианалната болест, наличието на ЕИП при откриване на заболяването.
- 6) Рисков фактор за необходимост от оперативно лечение се явява пенетриращата и/или стриктуриращата форма на протичане на болестта.
- 7) CRP и ФКП могат да се използват като надеждни Клинико-лабораторни показатели за определяне тежестта на заболяването самостоятелно и/или в комбинация.
- 8) Качеството на живот се влошава от следните фактори: младата възраст (под 40г.), трудовата заетост, активността на заболяването и употребата на КС.
- 9) Изследваните пациенти с БК се характеризират с ниско КЖ измерено, чрез IBDQ (под 170т. границата приета за ремисия), като тежестта на заболяването е основен фактор за лошото КЖ измерено, чрез SF-36 и EQ- 5D.
- 10) Основни рискови фактори, които свързваме с ниското КЖ при пациентите с БК са: употребата на нестероидни противовъзпалителни средства, липсата на физическа активност и големия брой хоспитализации (над 10).

Приноси

Приноси с теоретичен характер

1. Описана е пълна подробна, предадена в динамика картина на болестта на Крон в светлината на съвременната диагностика.
2. Отражено е подробно и изчерпателно съвременното проследяване на БК.
3. Извършено е достоверно, точно и подробно описание на картината на съвременното лечение при БК, при постигане и поддържане на ремисия.
4. Изчерпателно са отразени и предадени страничните ефекти от прилаганото лечение, както и неблагоприятните събития, свързани с биологичната терапия.

Приноси с практико-приложен характер

1. Проследени и анализирани голям брой пациенти, които са провеждали лечение с биологични медикаменти от вземането на решение за терапия през проследяването на ефекта от лечението до смяната на терапията.
2. Изготвен оригинален практически алгоритъм за откриване, диагностициране и проследяване на пациентите с БК.
3. Отразени и подробно описани причините, довели до оперативното лечение при откриване и в хода на заболяването.
4. Извършен е задълбочен анализ на екстраинтестиналните прояви на болестта върху голяма група пациенти.

Приноси с оригинален характер

1. За пръв път в България са изследвани рисковите фактори и влиянието им върху еволюцията на болестта на Крон и развитието на тежка болест.
2. За пръв път в България е изследвано КЖ при пациенти с БК с три въпросника и е извършен сравнителен анализ на данните с резултатите при пациенти с ЯК в национален и световен мащаб.
3. За пръв път в България е описан опитът от приложението на биологичната терапия в първия триместър на бременността с последващо раждане на дете с нормално физическо и нервнопсихическо развитие.
4. За първи път в България са съпоставени няколко въпросника за оценка качеството на живот при пациенти с БК.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Георгиева А., И. Коцев, А. Атанасова. Тютюнопушене и болест на Крон. Варненски медицински форум, т. 5, 2016, приложение 4, 371-374
2. Георгиева А., И. Коцев, А. Атанасова. Зависимост между броя на хоспитализациите и тежестта на заболяването при пациентите с болест на Крон. Варненски медицински форум, т. 5, 2016, приложение 4, 375-378
3. Георгиева А., И. Коцев, А. Атанасова. Инвалидност при пациенти с болест на Крон. Варненски медицински форум, т. 5, 2016, приложение 4, 379-382

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Георгиева А. Диагностичен и лечебен алгоритъм при болест на Крон. Регионален гастрофорум – Варна, 2013
2. Георгиева А. Болест на Крон – новости. Регионален гастрофорум – Варна, 2014

Благодаря

на всички, които допринесоха този труд да се осъществи:

- Моят научен ръководител проф.д-р Искрен Коцев, д.м.н., ръководител на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ ”Св.Марина”, гр. Варна за ценните идеи, напътствията и помощта.
- Проф.д-р Красимир Иванов, д.м.н., ректор на Медицинския университет ”Проф.д-р П.Стоянов”, гр.Варна за предоставената ми възможност за професионално развитие и помощта.
- Доц. д-р Антония Атанасова, д.м. за куража и професионалните напътствия, които бяха и са светлината в трудния път на науката.
- Колегите от Клиниката по Гастроентерология Катедрата по обща и клинична патология, Имунологична лаборатория, Катедра по образна диагностика и лъчетерапия, Клинична лаборатория, за прецизната работа и помощта.
- Г-жа Валентина Великова за изключителната компетентност и професионализъм.
- На семейството ми за изключителното търпение, подкрепата и обичта им.