

## **Труднощі діагностики та обґрунтування принципів базисного лікування хворих на неспецифічні запальні захворювання кишечника**

- *Тематика Гастроентерологія*
- *Автор Носова І.А.*
- *Опубліковано Сучасна гастроентерологія - 2007 - № 4(36) - С.51-55.*

Неспецифічні запальні захворювання кишечника (НЗЗК) – це запальні гнійно-виразкові ураження товстої та/або тонкої кишки нез'ясованої етіології, для яких є характерним розвиток різноманітних кишкових і позакишкових ускладнень. Зазвичай до групи НЗЗК відносять два захворювання – неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК).

Постійний невпинний інтерес науковців до вивчення цієї патології пов'язаний зі зростанням захворюваності НЗЗК в усьому світі. Згідно думки деяких учених, дана ситуація обумовлена антропогенним забрудненням біосфери та навколишнього середовища, урбанізацією, збільшенням впливу несприятливих зовнішніх факторів, кількості алергенів у їжі, високим ступенем сенсibilізації населення, особливостями харчування, широким уживанням алкоголю, та іншими причинами, що в кінцевому результаті призводить не тільки до зростання частоти НЗЗК, а й до збільшення важких, поширених форм захворювання, позакишкових уражень і ускладнень НЗЗК. Суттєве значення в патогенезі надають генетичному фактору, порушенням імунної відповіді організму.

Крім того, різноманітність клінічної картини, переважання на певних етапах захворювання позакишкових проявлень, відсутність специфічних методів діагностики часто призводять до великої кількості діагностичних помилок, що в свою чергу збільшує тривалість періоду з моменту виникнення перших симптомів захворювання до постановки правильного діагнозу, а не завжди ефективна та адекватна терапія, при цьому - до збільшення часу непрацездатності, інвалідизації, а часто і до смерті хворих із НЗЗК.

Постійний інтерес до НЗЗК зумовлений, перш за все, тим, що не дивлячись на багаторічну історію вивчення, на останні передові досягнення медицини у вивченні етіопатогенезу, клініки та діагностики - НЗЗК становлять серйозну медико-соціальну проблему.

По рівню захворюваності НЗЗК значно поступаються іншим гастроентерологічним захворюванням, хоча по важкості перебігу, частоті ускладнень та летальності займають одне з провідних місць в структурі захворювань шлунково-кишкового тракту.

Диференційна діагностика при НЗЗК залишається складним завданням, так як клінічна, ендоскопічна та морфологічна картини у хворих на НВК та ХК досить схожі. Встановлення правильного діагнозу цих захворювань являється важливим завданням, тому що на теперішній час хвороба Крона поки що невиліковна, а при НВК виліковування досягається шляхом проведення інвалідизуючої операції - колопроктектомії. Характер клінічних симптомів при ХК визначається локалізацією патологічного процесу. І тому вельми складно за клінічними ознаками відрізнити НВК від одного з клінічних варіантів ХК – ХК товстого кишечника (ХКТК).

Клінічна картина, характерна для НВК та ХК може також зустрічатися при широкому спектрі інших захворювань товстого кишечника. Це бактеріальні, вірусні, протозойні, грибові, медикаментозні, токсичні, радіаційні ураження товстого кишечника, антибіотикоасоційовані та ішемічні коліти, хвороба Бехчета, дивертикуліт, системний васкуліт, рак товстого кишечника та ін.

При підозрі на НВК чи ХКТК диференційна діагностика починається з виключення колітів з відомою етіологією, в першу чергу – інфекційних. Проте, якщо клінічна симптоматика зберігається більше трьох місяців, то діагноз інфекційного коліту стає малоімовірним, так як коліти інфекційного генезу, як правило, самоликвідуються на протязі такого періоду навіть без специфічного лікування. Тим не менш, при підозрі на НВК чи ХКТК завжди необхідно виключити інфекційні захворювання товстого кишечника, здатні протікати без адекватного лікування більше 3 місяців, перш за все, протозойні захворювання та туберкульоз.

Не зважаючи на вищевикладене існує ряд суттєвих відмінностей в перебігу, тактиці лікування, прогнозі при ХК та НВК, котрі дозволяють розрізняти НВК та ХК в якості самостійних нозологічних форм в групі НЗЗК.

### **Неспецифічний виразковий коліт.**

НВК представляє собою ураження слизової оболонки товстого кишечника, які локалізуються переважно в її дистальних відділах. Зміни спочатку виникають в прямій кишці, в подальшому послідовно розповсюджуються в проксимальному напрямку та, приблизно в 10% випадків, охоплюють весь товстий кишечник. Основними клінічними проявами в період загострення захворювання являються: ректальні кровотечі, болі в животі та розлади стільця. Кровотеча - це провідний симптом НВК. Великі крововтрати пов'язані з активним некротичним процесом та великими виразковими дефектами в слизовій оболонці товстої кишки, розповсюдженням процесу на більшу частину органу. При легкому перебігу хворі можуть не скаржитись на наявність домішок крові в калі. Частота стільця, в залежності від важкості перебігу захворювання, може складати від 3-4 до 20 і більше раз на добу. Часто при імперативних позивах на дефекацію виділяється лише кров'янистий слиз та гній (хибні позиви). Частіше за все у хворих на НВК позиви на дефекацію виникають в нічні та ранкові години.

Болі в животі носять різноманітний характер. Частіше вони переймоподібні та локалізуються в лівій здухвинній ділянці. Більшість хворих відмічають посилення болі перед стільцем та стихання після дефекації. В той же час слід пам'ятати, що в ряді випадків у хворих може бути взагалі відсутній больовий синдром.

Нерідко спостерігаються позакишечні прояви у вигляді артритів, сакроілеїтів, вузлової еритеми, тіреодиту, гангренозної піодермії та ін.

Класифікація та структура діагнозу.

K51 Виразковий коліт

K51.2 Виразковий хронічний проктит

K51.3 Виразковий хронічний ректосигмоїдит

K51.4 Псевдополіпоз ободової кишки

K51.8 Інший виразковий коліт

K51.9 Виразковий коліт, не уточнений

Структура діагнозу:

Неспецифічний виразковий коліт {X}, з ураженням {L} {F}, {I} {T}, ускладнений {O}

X1 – гостра форма

X2 – хронічна рецидивуюча форма

X3 – хронічна безперервна форма

L1 – пряма кишка (проктит)

L2 – пряма та сигмоподібна кишка (проктосигмоїдит)

L3 – субтотальний коліт

L4 – тотальний коліт

F1 – фаза загострення

F2 – фаза ремісії

I1 – мінімальний ступінь активності

I2 – помірний ступінь активності

I3 – виражений ступінь активності

T1 – легкий перебіг

T2 – перебіг середньої важкості

T3 – важкий перебіг

O1 – перфорація

O2 – кровотеча

O3 – стріктури

O4 – псевдополіпоз

O5 – токсична дилатація кишки

- O6 – малігнізація
- O7 – гепатит
- O8 – склерозуючий холангіт
- O9 – вузликова ерітема
- O10 – гангренозна піодермія
- O11 – епісклерит
- O12 – поліартрит

### **Хвороба Крона.**

ХК являє собою запальне захворювання з залученням в процес всіх прошарків кишечника та характеризується преривистим (сегментарним) характером ураження різних відділів ШКТ (від порожнини рота до ануса). При цьому частіше запальний процес локалізується в термінальних відділах тонкого кишечника. Проте, в 30% випадків спостерігається коліт, а в 40-50 % - змішана локалізація ураження тонкої та товстої кишки (ілеоколіт). В 30% відмічається множинна локалізація та супутні перианальні ускладнення та позакишкові прояви.

Клінічна картина ХК різноманітна та залежить від локалізації процесу, його розповсюдженості, важкості запального процесу, характеру ускладнень, властивих даному захворюванню. Симптоми захворювання проявляються схваткоподібними болями в ділянці здухвинної кишки, біля пупка. Інтенсивність болей наростає при явищах непрохідності. Гострий напад болей в правій здухвинній ділянці нерідко розцінюють як напад апендициту, що веде до неоправданих оперативних втручань, саме під час яких верифікують діагноз ХК.

Для ХК характерна діарея різних ступенів важкості та частоти, нерідко в нічний час. Частіше консистенція випорожнень буває напівоформленою, ніж рідкою.

Ректальні кровотечі спостерігаються у половини пацієнтів з ураженням товстої кишки та приблизно у 25% - з ілеоколітом.

Синдром мальабсорбції, втрата маси тіла, анемія, періодичні підвищення температури тіла в поєднанні з перианальним запаленням відповідає клінічній картині ХК.

Внаслідок трансмурального запалення утворюються нориці, котрі нерідко приводять до формування норицевих ходів між петлями кишечника та інших органів. Спостерігаються зовнішні, міжкишечні, кишечно-міхурові та кишечно-вагінальні нориці. До проявів аноректальних уражень при ХК відносяться періанальні абсцеси, параректальні нориці, анальні тріщини та виразки в періанальній ділянці. Позакишечні прояви (поліартрит, увеїт, іридоцикліт та ін.) також характерні для ХК. Слід підкреслити, що позакишечні симптоми можуть бути першими ознаками хвороби та інколи з`являються значно раніше, ніж кишечні прояви, що викликає суттєві діагностичні труднощі.

Класифікація та структура діагнозу.

- K50 Хвороба Крона
- K50.0 Хвороба Крона тонкої кишки
- K50.1 Хвороба Крона товстої кишки
- K50.8 Інші хвороби Крона
- K50.9 Хвороба Крона, не уточнена

Структура діагнозу:

- Хвороба Крона з ураженням {L} {F}, {T} важкості, ускладнена {O}
- L1 – тонка кишка
- L2 – товста кишка
- L3 – тонка і товста кишка
- F1 – фаза загострення
- F2 – фаза ремісії
- T1 – легкий ступінь
- T2 – середній ступінь
- T3 – важкий ступінь

- O1 – запальний інфільтрат
- O2 – кишкова нориця
- O3 – перфорація
- O4 – кровотеча
- O5 – стріктура
- O6 – псевдополіпоз
- O7 – кишкова непрохідність
- O8 – абсцес
- O9 – стоматит
- O10 – увеїт
- O11 – вузликова ерітема
- O12 – гангренозна піодермія
- O13 – поліартрит
- O14 – гепатит

#### Діагностика НЗЗК.

1. Лабораторні методи дослідження.
  - 1.1. Загальний аналіз крові.
  - 1.2. Визначення загальної кількості тромбоцитів.
  - 1.3. Коагулограма.
  - 1.4. Біохімічний аналіз (СРБ, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, ГГТ, білірубін, холестерин, білок та білкові фракції).
  - 1.5. Аналіз кала:
    - Копрограма;
    - Дослідження кишкової мікрофлори.
  - 1.6. Імунограма.
2. Ендоскопічні методи дослідження.
  - 2.1. Ректороманоскопія.
  - 2.2. Фіброколоноскопія.
  - 2.3. Езофагогастроуденоскопія.
  - 2.4. Ультрасонографія.
    - Органів черевної порожнини.
    - Трансректальна.
  - 2.5. Ендоскопічне ультразвукове дослідження.
3. Радіологічні методи дослідження.
  - 3.1. Рентгенологічні методи:
    - Обзорна рентгенографія черевної порожнини.
    - Іррігоскопія (методом подвійного контрастування).
  - 3.2. Комп'ютерна томографія.
  - 3.3. ЯМР дослідження.
4. Морфологічне дослідження.

#### Лікування НЗЗК

В основу базисної терапії входять препарати месалазину (5-аміносаліцилової кислоти - 5-АСК), локальні і системні глюкокортикостероїди (ГК), імуносупресори й інгібітори цитокинів, загальна ефективність яких при активних НЗЗК становить 75-80%.

Препарати 5-АСК нормалізують цитокінову регуляцію та порушення в осередку запалення, мікроциркуляцію та слизоутворення, завдяки чому поліпшується мікрофлора. Їм притаманна виражена протизапальна дія, яку пов'язують з пригніченням ліпооксигенозного шляху метаболізму арахідонової кислоти і, відповідно, уповільненням синтезу і вивільненням простагландинів, уповільненням утворення цитокинів у слизовій товстої кишки. Знижуючи активність імунокомпетентних клітин, 5-АСК зменшує кількість вільних радикалів і є досить сильним антиоксидантом. Одним з перших препаратів месалазину став салофальк (Dr.Falk Pharma, Німеччина), який застосовується для лікування НЗЗК з 1984 року, до теперішнього часу займає провідні позиції та активно застосовується в 51 країні світу. Лікарські форми салофальку

представлені пігулками (250 та 500 мг), гранулами (500 та 1000 мг), суппозиторіями (250 та 500 мг) та суспензією для ректального застосування в мікроклізмах ( 2,0г/30 мл та 4,0г/60 мл).

Призначення свічок салофальку показано при дистальних формах НВК та ХК (проктити), мікроклізм – при проктосигмоїдиті та лівобічному коліті. Дані лікарські форми дозволяють проводити ефективне лікування, оскільки створюється висока концентрація діючої речовини безпосередньо в зоні запалення. Ефективна доза препаратів 5-АСК, що вводяться ректально може варіювати в широких межах – від 2 до 4г. Чіткого зв'язку вираженості позитивної відповіді з величиною дози препарату не встановлено.

Особливу увагу слід звернути на одночасне застосування пероральних та ректальних форм салофальку, яке виявляється більш ефективним, ніж їх ізольоване застосування в однаковій дозі. Одночасне застосування вказаних лікарських форм являється оптимальним при тотальному коліті, так як дозволяє забезпечити високу концентрацію месалазину у вражених ділянках - від термінального відділу здухвинної до прямої кишки. Призначення салофальку показано при загостренні НВК та ХК легкого та середнього ступенів важкості. Салофальк перорально призначають від 1,5 г на добу, в 3 прийоми, якщо необхідно дозу поступово збільшують до 1 г/15 кг маси тіла, але не більше ніж 4-5 г на добу. Дозу, що виявилась достатньою призначають в продовж 3-4 тижнів, інколи 8 тижнів. Длительность лечения определяется сроками достижения клинико-эндоскопической ремиссии. Потім дозу зменшують до підтримуючої - 1-1,5-2 г на добу. Останню приймають тривало - до року і більше. При отсутствии обострений в течении 2 лет медикаментозное лечение прекращают.

Монотерапія із застосуванням салофальку достатня при легких та середньої важкості формах НЗЗК. При важких формах, наявності позакишечних проявів та непереносимості месалазину виникає необхідність в застосуванні ГК. ГК сильніше впливають на імунopatологічні механізми, порушення цитокінової регуляції та стабілізацію мембран ГК. Механізм їхньої дії вирізняється різноманітністю. Блокуючи фосфоліпазу А, ГК підвищують стабільність мембран, нормалізують їх проникність, знижуючи антигенне навантаження на клітину, що є особливо важливим в умовах хронічного запалення кишечника. ГК стабілізують лізосомальні мембрани, блокуючи вихід протеолітичних ферментів і знижують альтерацію. Діючи на фосфоліпазу А, стероїди блокують синтез із арахідонової кислоти простагландинів, простагландинів і лейкотрієнів. Це знижує проникність капілярів, що в свою чергу зменшує ексудацію. ГК також знижують продукування протизапальних інтерлейкінів.

Частіше застосовують преднізолон до 0,5-1 мг/кг/доб на 1 прийом на світанку протягом 1-2 місяців, зменшуючи на 5-10 мг/тижд, потім до підтримуючої 5-10 мг/доб, бажано за альтернуючою схемою, впродовж 2-4 місяців. При важкому загостренні парентерально вводиться гіркортизон до 400мг/доб., з наступним переходом на пероральний прийом преднізолону. Для підтримуючого лікування системні ГК не застосовують, оскільки вони не впливають на тривалість періоду ремісії. Крім того, тривале застосування ГК викликає пригнічення функції наднирників та високу частоту виникнення системних стероїдзалежних побічних реакцій, важкість яких нерідко перевищує терапевтичну корисність. Звести до мінімуму системні небажані прояви можна шляхом місцевого застосування ГК, тобто введення ГК в кишечник, які мають виражену місцеву та мінімальну загальну дію.

В теперішній час застосовуються топічні кортикостероїди для лікування НЗЗК, а саме – будесонід (похідне 16-гідроксипреднізолону). Препарат будесоніду – буденофальк (Dr.Falk Pharma, Німеччина), застосовують ректально у вигляді клізм (2мг/доб) або ж у вигляді капсул (9мг/доб). Доза будесоніду 9мг/доб прирівнюється за терапевтичною ефективністю до ефективності 30мг преднізолону, тому стає можливою заміна одного препарату іншим при поступовому зниженні дози преднізолону, для уникнення синдрому відміни.

При рефрактерних, стероїдзалежних та норицевих формах захворювань виникає необхідність в призначенні імуносупресорів. Відсутність чітких даних про патогенез НЗЗК не дозволяє пояснити механізм дії імуносупресорів при НВК та ХК. Ймовірно вони пригнічують як клітинний ланцюжок, так і гуморальний компонент імунної системи кишечника. Найбільш ефективним є призначення азатиоприну в дозі 2-2,5 мг/кг тривалістю не менш ніж півроку. При непереносимості

азатиоприну призначають метотрексат в дозі 25 мг на тиждень тривалістю до одного року, або ж циклоспорину А в дозі 4 мг/кг/доб на протязі 14 днів з наступним переходом на пероральні форми.

Результати досліджень останніх десятиліть, присвячених вивченню механізмів запалення при НВК і ХК, ролі цитокинів у цьому процесі, дозволили окреслити нові перспективи лікування. У клінічній практиці, як альтернативне, вже опробовано застосування антитіл до фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), які виявились ефективними при рефрактерних до базисної терапії формах ХК, перианальних ураженнях, фістулах і при ХК на даний час слугують терапією вибору. Доцільність застосування цієї групи препаратів при НВК вивчається, але результати проведених клінічних досліджень свідчать про їх високу ефективність, особливо при стероїдорезистентних формах. Анти-ФНО- $\alpha$  -терапія являє собою надзвичайно важливий, новий підхід до лікування в тих випадках, коли традиційна терапія не ефективна. Інфліксимаб (ремікейд) - це химерні IgG1 моноклональні антитіла. Вони подавляють патологічні ефекти ФНО- $\alpha$  завдяки дії різноманітних механізмів. Ремікейд призначається в дозі 3 мг/кг, в/в, тривалість інфузії не менше 2 годин. Через 2 і 6 тижнів після першого введення призначаються повторні інфузії (по 3 мг/кг).

З антибактеріальних препаратів при НЗЗК доведена ефективність метронідазолу та ципрофлоксацину, які рекомендують застосовувати коротким курсом в терапевтичних дозах при гіпертермії та наявності нориць. Дані препарати здатні усунути синдром надмірного бактеріального росту і, тим самим, уникнути неоправдано тривале застосування аміносалицилатів.

Таким чином, завдяки застосуванню нових високоефективних лікарських засобів вдалось досягнути суттєвого прогресу в лікуванні НЗЗК: знизити важкість перебігу хвороби, поліпшити якість життя пацієнтів, мінімізувати показники стосовно хірургічного лікування, відстрочити виконання оперативного втручання, яке інколи призводить до постійної інвалідизації хворого. Але жоден із застосовуваних сьогодні препаратів, на жаль, не дозволяють повністю вирішити проблему лікування НВК і ХК, допоки етіологія цих захворювань залишається невідомою.