

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШКИ: КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

D. S. Pardi, W. J. Tremaine
Inflammatory Bowel Disease: Key to Diagnosis and Treatment
Consultant, 1998; 46: January, 87–98

Запальні захворювання кишки (ЗЗК) складають групу ідіопатичних уражень, для яких характерне запалення травного каналу і подібні клінічні, епідеміологічні та патолого-анатомічні особливості. У більшості пацієнтів із ЗЗК виявляють хворобу Крона або виразковий коліт¹, проте клінічні особливості ураження в деяких хворих не дають змоги чітко класифікувати захворювання.

Діагноз ЗЗК часто важко встановити внаслідок неспецифічності наявних скарг. Ситуація ускладнюється тим, що симптоматика змінюється в широких межах залежно від локалізації ураження травного каналу, важкості запалення, наявності ускладнень і позакишкових проявів. Лікування ЗЗК, особливо підтримування ремісії, також є серйозною клінічною проблемою.

Особливості виразкового коліту

Скарги й об'єктивні симптоми. Понад 70% пацієнтів з виразковим колітом мають діарею різної важкості — від помірної до важкої. Багато пацієнтів відзначають епізоди кривавої діареї, які поступово стають частішими і важчими, хоча можуть виникати і гостро. При дистальному коліті кров, як звичайно, стрічками вкриває поверхню калових мас, які можуть мати нормальну консистенцію або бути розм'якшеними. При поширенішому ураженні кров перемішана з м'яким або рідким калом.

Оскільки при виразковому коліті, як звичайно, уражена пряма кишка, більшість пацієнтів з активним захворюванням відзначають ректальний дискомфорт, тенезми, неповне випорожнення і часті імперативні позиви на нього. У результаті подразливості кишки і зменшення її спроможності розтягуватися пацієнти мають часту дефекацію малими порціями. Рідше відзначають часте випорожнення. Проте запалення дистальних відділів кишки може поєднуватися зі спазмом і затримкою випорожнення, що призводить до закрепу. Нетримання калу трапляється рідко і може свідчити про важке ураження.

На момент виявлення в більшості пацієнтів спостерігають виразковий коліт помірної або середньої важкості, лише у третини або й менше трапляється важка форма захворювання. При помірній важкості захворювання фізикальних змін може не бути. При середній важкості може спостерігатися помірна втрата ваги, гарячка, болючість живота при пальпації і блідість. У важко хворих пацієнтів можуть бути слабкість, дегідратація, тахікардія і виражена болючість живота. Відсутність кишкових шумів при аускультатії і здуття живота наводять на думку про перфорацію або мегаколон².

¹ У країнах СНД прийнято запропоновану О. С. Козаченком у 1913 р. назву "неспецифічний виразковий коліт". Це зроблено для того, щоб відрізнити це захворювання від специфічних — амебного і дизентерійного виразкових колітів (прим. ред.).

² Мегаколон або токсична дилатація товстої кишки — дуже важке ускладнення, яке характеризується надмірним розширенням просвіту кишки водночас з вираженою інтоксикацією, порушенням електролітного балансу тощо. Причинами цього ускладнення вважають ураження нервово-м'язового апарату стінки кишки, гіпокаліємію та інтоксикацію (прим. ред.).

Приблизно 10% пацієнтів мають позакишкові прояви захворювання, до яких належать артральгії, біль у спині (внаслідок спондиліту або сакроілеїту), ураження очей (увеїт або склерит) або висипання (такі як гангренозна піодермія або вузлувата еритема).

Лабораторні й ендоскопічні знахідки. Такі лабораторні знахідки, як анемія, лейкоцитоз, підвищена ШОЕ, гіпоальбумінемія, ацидоз і електролітні порушення, можуть свідчити про важкий коліт. Підвищений рівень лужної фосфатази або трансаміназ може бути проявом ураження гепатобіліарної системи. Дослідження калу і ректоромано- або колоноскопія з біопсією можуть допомогти виключити інфекційний коліт, встановити діагноз і визначити поширеність ураження (що корелює з важкістю і наслідком першого приступу).

Виразковий коліт, як звичайно, починається з прямої кишки і поширюється проксимально, одноманітно і циркулярно уражаючи кишку без сегментів неураженої слизової. У момент виявлення 40% пацієнтів мають ураження тільки прямої кишки, 40% — ураження до печінкового кута і в 10—20% діагностують панколіт. У пацієнтів з помірною важкістю захворювання ендоскопічні зміни можуть бути мінімальними: лише набряк слизівки і зникнення нормального судинного рисунка і/або еритема.

Виразненіше запалення призводить до зернистості слизової оболонки, її крихкості, виразкування, кровотеч, псевдополіпів і слизово-гнійної ексудації. Просвіт кишки може бути звужений і випрямлений з втратою гаустральних складок. Гістологічне дослідження виявляє порушення архітекτονіки крипт і гостре або хронічне запалення власної пластинки (*lamina propria*).

Для діагностики дилатації товстої кишки у хворих на виразковий коліт з проявами інтоксикації (гарячка, тахікардія, лейкоцитоз) або з симптомами подразнення очеревини застосовують оглядову рентгенографію живота в прямій проекції без контрастування. Іригоскопія (введення барію за допомогою клізми) не є обов'язковою частиною обстеження, проте може бути корисною у пацієнтів з стриктурами, які роблять неможливим проведення ендоскопа.

Особливості хвороби Крона

Скарги і об'єктивні симптоми. Найчастішими ознаками хвороби Крона є біль у животі, діарея, втрата ваги і гарячка. Явна кровотеча з нижніх відділів шлунково-кишкового каналу менш характерна. Приблизно 30% пацієнтів мають ізольоване ураження тонкої кишки, 40% — клубової і товстої кишки, 25% — лише товстої. У решти 5% хворих наявні ураження верхніх відділів травного каналу, промежини або позакишкові прояви.

Біль після їди з розпиранням, нудотою і блюванням може свідчити про обструкцію тонкої кишки. Пацієнти з ураженням ілеоцекального сегмента звичайно скаржаться на біль у правому нижньому квадранті живота, це часто поєднується з ураженням промежини, при якому наявний біль у цій ділянці і виділення калу чи слизу через нориці. Хвороба Крона товстої кишки частіше поєднується з кривавим проносом і ураженням промежини. Діарея, при якій часті імперативні позиви і тенезми супроводжуються відходженням невеликої кількості калу, наводить на думку про проктит, тоді як ураження верхніх відділів травного каналу, як звичайно, проявляється нудотою, блюванням, болем в епігастрії чи явищами непрохідності.

Позакишкові прояви частіше поєднуються з колітом, ніж з ураженням тонкої кишки, вони можуть передувати скаргам, пов'язаним з кишками. Як і при виразковому коліті, вони можуть включати кволість, артральгії, пальці у вигляді "баранних паличок", біль у спині, ураження очей і шкіри.

Пацієнти з активним перебігом хвороби Крона можуть бути блідими, для них характерна хронічна кволість. При фізикальному обстеженні можна виявити болю-

чість або об'ємний утвір у правому нижньому квадранті живота. Звичайним є помірне підвищення температури тіла, висока гарячка наводить на думку про абсцес або перитоніт. Можуть траплятися ознаки недостатнього відживлення, у дітей не є винятком сповільнення росту. При огляді періанальної ділянки можна виявити запалення, індурацію шкіри або нориці³.

Лабораторні і ендоскопічні знахідки. Як і при виразковому коліті, лабораторні показники допомагають визначити важкість захворювання. Лейкоцитоз, анемія, підвищена ШОЕ, гіпоальбумінемія і дефіцит вітамінів характерні для важкого перебігу. При ендоскопії можна побачити поверхневі афтозні виразки або окремі глибокі виразки лінійної, зірчастої або звислої форми, які можуть зливатися між собою, що надає слизовий вигляд “бруківки”. Як звичайно, пряма кишка вільна від уражень, і ділянки активного процесу розділені нормальною слизовою.

При гістологічному дослідженні, як звичайно, виявляють трансмуральне запалення, уражені зони чергуються з ділянками інтактної стінки кишки, хоча поверхневе запалення не виключає хворобу Крона. Характерними є афтозні виразки і неказеозні гранульоми, проте вони трапляються не завжди.

Рентгенологічне дослідження при хворобі Крона інформативніше, ніж при виразковому коліті, оскільки при ній частіше уражається тонка кишка, порівняно малодоступна для ендоскопії. Оглядова рентгенографія без контрастування в горизонтальному та вертикальному положенні тіла може допомогти виявити обструкцію та дилатацію кишки. Контрастування з введенням барію *per os* є найкращим методом обстеження тонкої кишки, хоча в деяких ситуаціях можна застосувати ентероклізис⁴. Характерною знахідкою є симптом шнурка — тонкий струмінь барію внаслідок звуження просвіту при ураженні термінального відділу клубової кишки.

Слід уникати орального введення барію при підозрі на виражену непрохідність. Іригоскопія інформативніша для діагностики нориць і стриктур, ніж колоноскопія. Ускладнення ЗЗК, такі як абсцеси, часто діагностують за допомогою ультрасонографії, комп'ютерної томографії або ЯМР-скенування.

Диференціальний діагноз

Відрізнити хворобу Крона від виразкового коліту не важко при суттєвому ураженні тонкої кишки, переривистому характері ураження (чергування ендоскопічно і гістологічно інтактних ділянок зі зміненими), утворенні нориць і змін періанальної ділянки. Проте обидва захворювання можуть мати подібні прояви, особливо при дуже легкому або дуже важкому перебігу та у випадку лікованої хвороби. Мало того, 15—20% пацієнтів з виразковим колітом мають явища висхідного (ретроградного) ілеїту⁵.

На думку про діагноз хвороби Крона наводять інтенсивний біль у животі і пальпаторна болючість (особливо в правому нижньому квадранті), об'ємний утвір у животі, гарячка, кволість, втрата ваги, абсцеси, стриктури, зміни пальців у вигляді “барабанних паличок”, відсутність гематохезії і слизу в калі. При хворобі Крона з ураженням клубової кишки зростає ризик жовчнокам'яної хвороби, тоді як первинний склерозуючий холангіт частіше поєднується з виразковим колітом. Токсичний мегаколон іноді трапляється при хворобі Крона з ураженням товстої кишки, проте це ускладнення характерніше для виразкового коліту. Гангренозна піодермія трап-

³ Характерними є неبولючі анальні тріщини і виразки (прим. ред.).

⁴ Введення барію безпосередньо в тонку кишку через зонд (прим. ред.).

⁵ На відміну від хвороби Крона, при виразковому коліті ілеїт трапляється лише при тотальному ураженні товстої кишки з порушенням функції баугінієвої заслінки (прим. ред.).

ляється в 1—12% пацієнтів з виразковим колітом, рідше — при хворобі Крона. Куріння частіше поєднується з хворобою Крона, ніж з виразковим колітом.

Стандартний діагностичний підхід до пацієнта при підозрі на ЗЗК подано в таблиці 1. Незважаючи на характерні ознаки патологічних станів, принаймні 10% пацієнтів важко зарахувати до тієї чи іншої нозології, в такому випадку їхнє захворювання називають індетермінованим колітом. Крім того, 2—5% пацієнтів, захворювання яких визначено як хвороба Крона або виразковий коліт, при подальшому спостереженні переводять з однієї групи в іншу. Залежно від клінічних особливостей може виникнути потреба виключити інші захворювання, наприклад, інфекційний коліт, дивертикуліт, апендицит і злоякісні пухлини.

Нині досліджуються новітні лабораторні тести, такі як пошук антинеїтрофільних цитоплазматичних антитіл, антитіла проти *Saccharomyces cerevisiae*, рівень

Таблиця 1.
Стандартний діагностичний підхід
до пацієнтів з підозрою на запальні захворювання кишки

- ◆ Оглядова рентгенографія живота при вертикальному і горизонтальному положенні тіла пацієнта, якщо є підозра на кишкову непрохідність, токсичний мегаколон або перфорацію
- ◆ Посів калу, його дослідження на яйця глистів і паразити, а також на токсин *Clostridium difficile*
- ◆ Розгорнутий загальний аналіз крові, визначення концентрації альбуміну, креатиніну, електролітів, лужної фосфатази і аланінамінотрансферази; загальний аналіз сечі
- ◆ Колоноскопія з оглядом термінального відділу клубової кишки і біопсією ураженої слизової
- ◆ Езофагогастродуоденоскопія при підозрі на хворобу Крона верхніх відділів травного каналу
- ◆ Комп'ютерна томографія живота і таза при підозрі на абсцедування
- ◆ Рентгенографія тонкої кишки з контрастуванням барієм, якщо є підозра на її ураження при хворобі Крона

антагоністів рецепторів інтерлейкіну 1, проте роль цих маркерів при оцінці ЗЗК не з'ясовано. Скенування після введення лейкоцитів, мічених радіоактивними ізотопами, може допомогти відрізнити запальний процес від фіброзного стенозу і дати важливу інформацію при оцінці важкості захворювання, проте різні спеціалісти по-різному оцінюють результати цього тесту, його чутливість і специфічність для виявлення і встановлення локалізації запалення недостатні. Тому в рутинному обстеженні цей тест застосовувати не рекомендують, хоча він може бути корисним, якщо інші дослідження недостатньо інформативні.

Огляд лікувальних підходів

Оскільки на даний часвилікувати ЗЗК неможливо, метою лікування є максимальне поліпшення якості життя шляхом зменшення шлунково-кишкових і поза-

кишкових проявів, а також уникнення ускладнень захворювання і самого лікування. Стратегія лікування залежить від типу захворювання, важкості і розповсюдженості процесу. Схеми терапії наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.
Терапевтичні схеми при запальних захворюваннях кишки

Препарат	Дозування	Покази
Сульфасалазин	3-4 г/добу	Активний коліт і підтримуюча терапія
Олсалазин	1-3 г/добу	Активний коліт і підтримуюча терапія
Месалазин ⁶ перорально	2,4-4,8 г/добу	Активний ілеоколіт і підтримуюча терапія
Месалазин у свічках	500 мг 1 або 2 рази в день	Активний проктит і підтримуюча терапія
Месалазин у клізмах	1-4 г на ніч	Активний дистальний коліт і підтримуюча терапія
Гідрокортизонова пінка 10% ⁷	щодня	Активний проктит
Гідрокортизон у клізмах	100 мг на ніч	Активний проктосигмоїдит
Преднізон перорально	40-60 мг/добу	Запальне захворювання кишки помірної або середньої важкості, стійке до терапії першого ряду
Метронідазол перорально	10-20 мг/кг/добу	ЗЗК і періанальні ураження при хворобі Крона
Гідрокортизон внутрішньовенно	300 мг/добу	Важке захворювання
Азатиоприн перорально	2-3 мг/кг/добу	Підтримуюча терапія при кортикостероїдній залежності
6-меркаптопурин	1-1,5 мг/кг/добу	Підтримуюча терапія при кортикостероїдній залежності
Метотрексат внутрішньом'язово або підшкірно	25 мг 1 раз на тиждень	Підтримуюча терапія при кортикостероїдній залежності
Циклоспорин внутрішньовенно	4 мг/кг/добу	Виразковий коліт, стійкий до кортикостероїдів
Нікотинові пластирі	До 22 мг/добу	Виразковий коліт помірної або середньої важкості

⁶ Препарат виробляється фірмою "Др. Фальк" і в Україні продається під назвою САЛОФАЛЬК®. За-реєстровано його форми для орального прийому, ректального застосування в свічках і суспензії для клізм.

⁷ Тепер для лікування ЗЗК широко застосовують буденозид — глюкокортикоїд, з вираженою місцевою дією, який фактично не має системних ефектів (інактивується при першому проходженні через печінку). Випускається теж фірмою "Др. Фальк" під назвою БУДЕНОФАЛЬК®.

Активний виразковий коліт. Хоча немає жодних абсолютно показаних обмежень у дієті⁸ або рекомендацій щодо харчових додатків, пацієнти можуть зменшити здуття живота і газоутворення шляхом обмеження споживання сирих фруктів і овочів. При помірному виразковому проктиті і проктосигмоїдиті місцева терапія може бути достатньою для досягнення ремісії. Якщо ураження обмежується дистальними 10—20 см кишки, можна вибрати гідрокортизонову пінку або свічки з месалазином (500 мг). Якщо ураження охоплює дистальні 60 см, обирають клізми з месалазином (1—4 г) або гідрокортизоном (100 мг).

При проктосигмоїдиті середньої важкості і при коліті помірної і середньої важкості можна призначити препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) перорально. Вибір включає сульфасалазин (3—4 г/добу), месалазин (до 4,8 г/добу) і олсалазин (1 г/добу). Лікування сульфасалазином починають з малих доз (по 500 мг 2 рази на день) і залежно від переносимості збільшують дозу так, щоб побічні ефекти були мінімальними. Лікування сульфасалазином необхідно доповнювати прийомом фолієвої кислоти впродовж усього курсу. При розповсюдженому коліті з вираженими дистальними проявами можна також призначити і місцеву терапію.

Якщо не спостерігається ефекту від терапії препаратами 5-АСК, доцільно призначити преднізон 40—60 мг/добу. Якщо досягається ефект, то призначають препарати 5-АСК і поступово зменшують дозу кортикостероїдів на 5 мг/добу щотижня, доки не буде досягнуто дози 20 мг/добу. У подальшому дозу зменшують повільніше (наприклад, на 5 мг/добу кожні два тижні).

Якщо захворювання загострюється при зменшенні дози кортикостероїдів (наприклад, у випадку захворювання, залежного від кортикостероїдів), як альтернативу хірургічному лікуванню можна застосувати азатиоприн (2—3 мг/кг/добу) або 6-меркаптопурин (1—1,5 мг/кг/добу). Проте ефект від цих ліків з'являється не скоро, медіана часу відповіді становить приблизно 3 місяці. Тому одночасну терапію преднізоном необхідно продовжувати ще 3—4 місяці. Приблизно в 15% пацієнтів виникають побічні ефекти, в т. ч. гарячка, міальгія, артральгія, панкреатит і гепатит. У зв'язку з можливою міелосупресією, необхідно регулярно робити розгорнутий загальний аналіз крові (наприклад, щотижня протягом першого місяця і раз в 1—2 місяці пізніше).

⁸ Вітчизняні проктологи вважають при активному виразковому коліті показаними дієти №4, 4а, 4б, які передбачають виключення сирих овочів, смажених страв і молочних продуктів (за винятком свіжоприготованого сиру). Німецькі спеціалісти (подано за S.-D. Muller) нині вважають показаною на висоті гострого спалаху захворювання безшлакову низько- або високомолекулярну дієту, тобто споживання штучних рідких сумішей, які містять достатню кількість білків або олігопептидів (від застосування вільних амінокислот відмовилися у зв'язку з їх дуже неприємним смаком і запахом), глюкози, макро- і мікроелементів та вітамінів. Така суміш не містить волокон і повністю всмоктується в тонкій кишці, забезпечуючи спокій ураженому відтинку кишки. Це дає змогу уникнути парентерального живлення. Важливо споживати достатню кількість води і солей у зв'язку з їх втратою. При згасанні запалення хворий починає їсти білі сухарі і хліб, вівсяну кашу-“розмазну”, слабкий чай. Поступово в раціон вводять варені овочі і фрукти, пісне м'ясо і рибу, при добрій переносимості лактози — збиране молоко. З жирів при доброму стані дозволяють вершкове масло (маргарин і тверді тваринні жири небажані), кукурудзяну і соняшникову олію. Вибір продуктів ґрунтується головним чином на їх індивідуальній переносимості хворим. Вважають, що в період ремісії споживання достатньої кількості волокон (з хлібом з непросіяної муки, крупами, овочами, які добре переносяться) сприяє тому, що загострення виразкового коліту настають рідше і їх важкість менша. Натомість, при хворобі Крона, особливо з ураженням тонкої кишки, часто доводиться уникати споживання цукру, оскільки він впливає на проникність кишкової стінки і збільшує всмоктування токсинів, а також впливає на склад кишкової флори. (Прим. ред.).

У важких випадках пацієнта слід госпіталізувати відразу або при неефективності пероральної кортикостероїдної терапії і призначити кортикостероїди внутрішньовенно в добовій дозі, еквівалентній 300 мг гідрокортизону, протягом 7—10 днів. Відновлення водно-електролітного балансу шляхом інфузій, антибіотики, парентеральне харчування і гемотрансфузії призначають при необхідності. Для зменшення ризику виникнення токсичного мегаколону слід уникати призначення наркотиків і антихолінергічних препаратів.

Якщо досягнуто ремісії, переходять на оральні кортикостероїди (преднізон по 40—60 мг/добу) і розпочинають вводити азатіоприн або 6-меркаптопурин. Дозу преднізону необхідно поступово зменшувати на 5 мг/добу кожних 1—2 тижні до 20 мг/добу, таку дозу доцільно вводити протягом 3 місяців. Пізніше дозу поступово зменшують, і в якості підтримуючого лікування залишають азатіоприн або 6-меркаптопурин.

Якщо жодного ефекту від внутрішньовенного введення кортикостероїдів немає, призначають (також внутрішньовенно) циклоспорин, починаючи з дози 4 мг/кг/добу, або виконують проктоколектомію. До факторів, які впливають на вибір лікування циклоспорином, належать небажання пацієнта оперуватися, а також досвід лікаря роботи з цим препаратом. Дозу добирають так, щоб концентрація препарату в крові утримувалася в терапевтичних межах 251—350 мг/мл і рівень креатиніну не збільшувався понад 30% від того, що був до лікування. Якщо пацієнт добре реагує на циклоспорин, його переводять на пероральний прийом у дозі 8 мг/кг/добу одночасно з азатіоприном або 6-меркаптопуриним. Циклоспорин (і кортикостероїди, якщо їх застосовують) можна через 3—4 місяці поступово відмінити.

Оперативне лікування показано за таких обставин:

- ◆ Пацієнт не реагує на медикаментозну терапію.
- ◆ Спостерігаються суттєві побічні ефекти медикаментозної терапії.
- ◆ Розвивається залежність від кортикостероїдів.
- ◆ Спостерігаються серйозні ускладнення виразкового коліту, наприклад, важкі кровотечі або перфорація.
- ◆ У пацієнта виявлено дисплазію.
- ◆ Виявлення таких змін, як стриктури, наводить на думку про злоякісну пухлину⁹.

У більшості випадків методом вибору є субтотальна проктоколектомія з одночасним або відтермінованим ілеоанальним анастомозом із створенням резервуара¹⁰.

Підтримуюча терапія на стадії ремісії виразкового коліту.

Терапія з метою підтримки ремісії може бути непотрібною у випадку помірного за важкістю першого приступу дистального виразкового коліту, який легко піддався

⁹ Рак товстої кишки вважають одним з ускладнень виразкового коліту. Серед осіб, які хворіють на виразковий коліт тривалий час, особливо з дитинства, частота раку товстої кишки суттєво вища, ніж загалом в популяції (прим. ред.).

¹⁰ Оскільки в хворих завжди уражена пряма кишка, то повністю радикальним втручанням є тотальна проктоколектомія з протиприродним заднім проходом — ілеостомією. Як звичайно, її виконують в найважчих випадках. Проте з метою поліпшення якості життя хворих намагаються зберегти дефекацію в природний спосіб. Для цього залишають пряму кишку з накладанням ілеоректального анастомозу (що вимагає проведення підтримуючої терапії) або залишають пряму кишку, видаляючи її слизову (яка може бути "вогнищем" прогресування захворювання). Після цього низводять клубову кишку і накладають ілеоанальний анастомоз. Проте утримання калу після такої операції не завжди задовільне, часом ілеостомія з добре підібраним калоприймачем забезпечує хворому ліпшу якість життя. Як при формуванні ілеостоми, так і при накладанні ілеоанального анастомозу здебільшого формують резервуар з петлі клубової кишки для накопичення калових мас і зменшення частоти дефекацій (прим. ред.).

лікуванню. Проте у випадку важкого захворювання виникає необхідність підтримуючої терапії для запобігання рецидивові. Як звичайно, застосовують той самий препарат, за допомогою якого досягнуто ремісії, два винятки з цього принципу — місцева терапія і кортикостероїди. Для пацієнтів прийнятнішим є оральний прийом препаратів 5-АСК, ніж ректальне введення препаратів упродовж тривалого часу. Кортикостероїди неспроможні підтримувати ремісію впродовж тривалого часу ні при місцевому, ні при системному введенні. У пацієнтів, у яких ремісія настала після короткого курсу кортикостероїдів, її, як звичайно, можна підтримувати за допомогою орального прийому 5-АСК. Проте в тих хворих, для яких був необхідним триваліший курс лікування або наставав рецидив при зменшенні дози стероїдів, може виникнути потреба в призначенні азатиоприну або 6-меркаптопурину, іноді впродовж багатьох років.

Хвороба Крона на стадії активного запалення. При помірній важкості вибрати можна між сульфасалазином (3—4 г/добу) або месалазином (до 4,8 г/добу). Як і при виразковому коліті, в пацієнтів з вираженими проявами ураження дистальних відділів можна призначати месалазин або кортикостероїди місцево. Застосовуючи метронідазол, можна досягти ремісії у випадках, стійких до сульфасалазину або месалазину, хоча побічні ефекти, особливо периферична нейропатія, обмежують тривале застосування цього препарату. Якщо і при застосуванні метронідазолу немає ефекту, пацієнта лікують, як при захворюванні середньої важкості (див. далі). Курців слід заохотити кинути курити.

При захворюванні середньої важкості або важкому, коли відзначається біль у животі, пальпаторна болючість (без симптомів подразнення очеревини), нудота і блювання без кишкової непрохідності, гарячка, втрата ваги, виражена анемія, лікування слід розпочинати з преднізону по 40—60 мг/добу, за умови, що виключено інфекційний процес. При досягненні ремісії дозу поступово зменшують, як зазначено вище, додаючи сульфасалазин або месалазин для підтримання ремісії. При відсутності ефекту від орального прийому кортикостероїдів або якщо захворювання загострюється при зменшенні їх дози, у хворих з розповсюдженим ураженням або при протипоказах до оперативного лікування призначають імуносупресори: азатиоприн, 6-меркаптопурин або метотрексат (по 25 мг внутрішньом'язово або підшкірно щотижня).

Резекція кишки показана, якщо захворювання стійке до медикаментозної терапії або при наявності непрохідності, кровотечі чи абсцесів. Усе частіше виконуються лапароскопічні операції, перші результати таких втручань є обнадійливими.

Пацієнтів з важкою, фульмінантною формою хвороби Крона, коли спостерігають високу гарячку, постійне блювання, кишкову непрохідність, симптоми подразнення очеревини (Щоткіна-Блумберга) або кахексію, необхідно госпіталізувати і лікувати, як при важкому виразковому коліті (описано вище), за умови, що виключено наявність абсцесів. За відсутності ефекту впродовж 7—10 днів показана резекція ураженої кишки.

Підтримання ремісії при хворобі Крона. Месалазин, азатиоприн і 6-меркаптопурин ефективніші, ніж плацебо, щодо підтримання ремісії; натомість оральний циклоспорин, кортикостероїди і сульфасалазин не виявили такої ефективності. Месалазин ефективно підтримує ремісію після хірургічного втручання, повідомляють також про добрі результати застосування азатиоприну і метронідазолу, проте місце цих препаратів у післяопераційному лікуванні остаточно не з'ясовано.

Періанальні ураження. Метою лікування в таких випадках є контроль локальних симптомів із збереженням функції сфінктера. Невеликі нориці з мінімальними виділеннями і помірною симптоматикою не вимагають спеціального ліку-

вання, крім місцевої гігієни. Якщо виникає абсцедування і виражена болючість, показано лікування антибіотиками. Метронідазол (10–20 мг/кг/добу) застосовують найбільш широко, альтернативою йому є ципрофлоксацин (500 мг двічі на день). Великим недоліком антибіотикотерапії є висока частота рецидивів після припинення лікування, тому може виникнути необхідність пролонгованої терапії.

Звичайне підтримуюче лікування при періанальних норицях включає азатіоприн або 6-меркаптопурин разом з циклоспорином внутрішньовенно, хоча результати терапії азатіоприном можуть з'явитися через кілька місяців. Пероральний прийом циклоспоринолу як метод тривалого підтримуючого лікування неефективний. Час від часу виникає необхідність дренивання для поліпшення відтоку з нориць, лікованих медикаментозно. Проктотомія показана пацієнтам з періанальними ураженнями, стійкими до терапії, часто така операція поліпшує якість їхнього життя.

Новітня й експериментальна терапія. Трансдермальні нікотинні пластири до 22 мг/добу є ефективними при лікуванні виразкового коліту помірної або середньої важкості. Для новітніх кортикостероїдів, таких як будезонід,

- ◆ У більшості пацієнтів з виразковим колітом наявні діарея, часті імперативні позиви на дефекацію і кров у калових масах. Нетримання калу і втрата ваги наводять на думку про важку форму захворювання. Відсутність кишкових шумів при аускультатії і здуття живота можуть свідчити про перфорацію або про мегаколон.
- ◆ Біль після їди зі здуттям живота, нудотою і блюванням у пацієнтів з хворобою Крона може свідчити про часткову тонкокишкову непрохідність. Висока температура наводить на думку про абсцес або перитоніт.
- ◆ Рентгенологічне дослідження при хворобі Крона застосовують для виявлення й оцінки стриктур і нориць. Рентгенівський знімок з контрастуванням барієм із введенням його per os є найкращим методом дослідження тонкої кишки.
- ◆ Варіанти лікувальних підходів при виразковому коліті включають місцеву терапію при дистальному коліті й оральне введення препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) або кортикостероїдів при розповсюдженішому ураженні. Для запобігання рецидиву показана підтримуюча терапія.
- ◆ Запальну форму хвороби Крона помірної важкості можна лікувати за допомогою препаратів 5-АСК або метронідазолу. Активне захворювання середньої важкості і важке можна лікувати за допомогою кортикостероїдів або імуномодуляторів (азатіоприну, 6-меркаптопурину і метотрексату). Месалазин і азатіоприн або 6-меркаптопурин можуть бути застосовані для підтримування ремісії.

характерна зменшена системна біодоступність і, теоретично, менша кількість побічних ефектів. Також може бути застосованим гепарин, який раніше вважали протипоказаним при активних ЗЗК. Ці препарати у США ще не схвалено для лікування ЗЗК, проте проводяться дослідження їх можливих ефектів.

Альтернативні імуносупресивні препарати, такі, як такролімус (FK506), фузидова кислота, мікофенолова кислота, а також біологічна терапія, наприклад, антагоністами рецепторів фактору некрозу пухлин (TNF), рецепторів лейкотрієну CD-4, інтерлейкіну-1 і 2, а також інтерлейкіном-10, у майбутньому також можуть відігравати певну роль у лікуванні ЗЗК. Нарешті, внутрішньовенне введення навантажувальної дози азатиоприну прискорює появу ефекту лікування при запальній і норицевій формі хвороби Крона, така терапія нині є предметом досліджень.

Переклад *Ігоря Тумака*

Reprinted with kind permission of "Consultant"

ПРЕПАРАТИ 5-АМІНОСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКИ

Ігор Коляда, асистент кафедри ендоскопії і малоінвазивної хірургії Львівського медичного університету

У зв'язку з відсутністю етіотропної терапії лікування ЗЗК проводиться препаратами з симптоматичною дією. Базисними є препарати, які містять або вивільнюють 5-аміносаліцилову кислоту. Упродовж багатьох років препаратом вибору був сульфасалазин, впроваджений у клінічну практику в 1942 р., його ефективність засвідчено великими плацебо-контрольованими вивченнями. Сульфасалазин складається з двох компонентів — 5-аміносаліцилової кислоти (месалазину) і сульфапіридину. У товстій кишці приблизно 75% препарату під впливом бактерій розпадається на ці компоненти. Довгий час вважали, що лікувальну дію при ЗЗК виявляють обидва ці метаболіти, проте дослідження 70-х рр. засвідчили, що сульфапіридин фактично неактивний і відіграє роль транспортного засобу, захищаючи 5-АСК від передчасного всмоктування в тонкій кишці. Проте цей компонент зумовлює більшість небажаних побічних ефектів сульфасалазину, у т. ч. нудоту, блювання, імпотенцію (Miller, 1980; Shaffer et al., 1984). Тому подальша розробка препаратів була пов'язана вже саме з 5-АСК.

Месалазин діє локально, механізм його терапевтичної дії ще не з'ясовано. Він інгібує циклооксигеназу і гальмує синтез простагландинів, проте це не визначає його лікувальну дію, оскільки навіть потужні НСПЗП неефективні при ЗЗК. Очевидно, важливим є гальмування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, у т. ч. в активованих нейтрофілах, внаслідок чого гальмується вивільнення лейкотрієнів. У високих концентраціях 5-АСК інгібує певні функції нейтрофілів, гальмує синтез фактору активації тромбоцитів. Певне значення надають антиоксидантним властивостям препарату. Дослідження останніх років засвідчують, що месалазин ефективно гальмує утворення інтерлейкіну-1 і 6 в слизовій кишці, тобто безпосередньо впливає на імунні процеси.

Насамперед месалазин почали застосовувати у формі свічок і суспензій для клізм, що при дистальних формах ураження кишки забезпечувало створення високої концентрації біодоступного середника в зоні ураження при його малому надходженні в системний кровообіг. Дослідження засвідчили ефективність такого лікування порівняно з пероральним прийомом сульфасалазину і терапією глюкокортикоїдами.

Для орального прийому розроблено препарати з іншими неактивними носіями 5-АСК, які спричиняють суттєво меншу кількість побічних ефектів, ніж сульфасалазин. До таких засобів належить балсалазид. Натомість олсалазин натрій містить дві молекули 5-АСК, які сполучені між собою. Під впливом бактерій товстої кишки це з'єднання розпадається і вивільнюються активні молекули месалазину.

Важливим кроком була розробка галенової форми, яка б забезпечувала доставку месалазину до ураженої ділянки кишки без втрати активності і всмоктування в тонкій кишці. Така форма САЛОФАЛЬК® є оригінальною розробкою фірми "Др. Фальк". Таблетки мають оболонку, стійку до дії шлункового соку. Галенову форму виготовлено так, що її розчинення і сповільнене рН-залежне вивільнення месалазину відбувається лише в термінальних відділах клубової кишки і товстій кишці незалежно від кишкових бактерій. При цьому препарат розподіляється на великій площі слизової. Рандомізовані вивчення засвідчили перевагу месалазину над сульфасалазином, відсутність суттєвих відмінностей в ефективності і переносимості між месалазином і олсалазином. Принципово важливим є вивільнення 5-АСК в термінальному відділі клубової кишки, що забезпечує ефективність салофальку® при хворобі Крона з ураженням цього відтинку кишки.

Орально салофальк® призначають, починаючи з дози 1,5 г на добу, при необхідності її збільшують до 3 г. Повідомляють про безпечність прийому 4,5 г салофальку® на добу (Gross et al., 1995). У свічках препарат призначають, як звичайно, по 500 мг 3 рази в день, при необхідності дозу подвоюють. У клізмах препарат вводять на ніч з розрахунку 2–4 г препарату на добу.

Серед побічних ефектів месалазину рідко відзначають біль у животі, нудоту, блювання, діарею; з боку центральної нервової системи — біль голови, запаморочення. Трапляються поодинокі повідомлення про артралгії, нейтро- і тромбоцитопенію, панколіт. Треба відзначити, що ці побічні ефекти важко віддиференціювати від проявів основного захворювання. Хоча концентрація 5-АСК у крові після прийому салофальку® була суттєво вищою, ніж після прийому олсалазину чи сульфасалазину, проте експерименти на тваринах засвідчили відсутність підгострої токсичності навіть при введенні доз 150 мг/кг. Половинна смертельна доза перевищувала терапевтичну в 50–250 разів. Все ж, враховуючи можливість підвищеної чутливості, окремі повідомлення про нефротоксичність, не рекомендують призначати салофальк® при важких порушеннях функції печінки і нирок, особливо для тривалого підтримуючого лікування. Іншими протипоказами є підвищена чутливість до саліцилової кислоти, виразкова хвороба, геморагічні захворювання. Вкрай небажано приймати препарат у першому триместрі вагітності і в її останні тижні. Досвіду прийому месалазину під час лактації ще немає, тому, якщо необхідне лікування цим препаратом, годування грудьми треба припинити.