

УДК 616.34/.35-00

О. М. БАРНА¹, М. О. ОДИНЕЦЬ²¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна²КНП «ЦПМСД №1» Оболонського району, Київ, Україна/

Запальні захворювання кишечника та сучасні методи їх лікування

Резюме

Хронічні запальні захворювання кишечника належать до групи хвороб, причини виникнення яких досі не визначені, характеризуються особливо складним патогенезом, різноманітністю клінічних проявів та значним впливом на якість життя пацієнта. Хвороба Крона та неспецифічний виразковий коліт – це захворювання, які перебігають із ризиком тяжких загострень, а також можуть призводити до інвалідизації пацієнта. Основним завданням при лікуванні запальних захворювань кишечника є ініціація стадії ремісії та її тривала підтримка. Для цього використовують декілька груп препаратів, серед яких препаратом першої лінії терапії є Месалазин (Месакол®). Його вплив на стінку кишечника полягає в запобіганні розвитку запального процесу шляхом зменшення синтезу прозапальних простагландинів і лейкотрієнів, сповільнення міграції, дегрануляції та фагоцитозу нейтрофілів. Окрім цього, месалазин нейтралізує вільні радикали, що посилює захисний вплив на стінку кишечника.

Ключові слова: запалення, кишечник, месалазин, коліт

В усьому світі 19 травня відзначають День боротьби із запальними захворюваннями кишечника (World IBD Day). Цей день був запроваджений Європейською асоціацією хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона через актуальність та надважливість проблеми захворювань кишечника, адже кількість випадків цих захворювань у світі досягає 10 мільйонів.

На сьогодні відомо, що розвиток та прогресування запальних захворювань кишечника залежать від факторів зовнішнього середовища, які впливають на ланки патогенезу цих хвороб. Зокрема, перенесений COVID-19 або перебування в стані хронічного стресу можуть провокувати розвиток захворювань або загострювати їх перебіг. З огляду на воєнний стан та значне психологічне навантаження, в якому зараз перебувають українці, проблема для нас є надзвичайно гострою.

Неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона є двома найпоширенішими формами запальних захворювань кишечника (ЗЗК). На сьогодні існує загроза поширення резистентних до лікування форм ЗЗК, тяжких варіантів захворювань, які призводять до необхідності оперативних утручань, а також варіантів, що сприяють тривалій непрацездатності хворого. Тому вчасне виявлення факторів ризику цих захворювань, ранній початок їх лікування та постійний контроль за станом хворого є запорукою успіху менеджменту хвороби та збереження нормальної якості життя пацієнта.

- Виразковий коліт (ВК) – це ідіопатичне хронічне запальне захворювання товстої кишки, що здебільшого вражає пряму кишку та характеризується тривалим запаленням і появою виразок у ділянці слизової і підслизової оболонки кишки. Небезпека цієї хвороби, окрім інших наслідків, полягає у високому ризику розвитку колоректального раку вже через 8 років після встановлення діагнозу.

- Хвороба Крона (ХК) – це хронічне рецидивне захворювання, що характеризується розвитком трансмурального гранулематозного запалення з сегментарним ураженням різних відділів шлунково-кишкового тракту, з системними та позакишковими проявами й ускладненнями.

Патогенез ЗЗК надзвичайно складний. Це багатогранний процес взаємодії між генетичними, епігенетичними, мікробіологічними та імунологічними механізмами. Під впливом пускового фактора запускається розвиток різноманітних пошкоджувальних подій, що призводять до запального процесу в стінці кишки. Важливо зазначити, що, наприклад, при ХК доведена генетична детермінованість, адже відомі гени, які кодують розвиток певної імунної реакції в клітинах кишечника. Провідну роль у виникненні ЗЗК відіграють прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни. Існує думка, що виразковий коліт виникає як прямий результат аномальної імунної відповіді на «антиген кишкового просвіту» у генетично сприйнятливому господаря.

У нормальній слизовій оболонці товстої кишки фагоцитарні клітини не реагують на резидентні бактерії. Натомість у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника ці фагоцити можуть почати реагувати на кишкову флору, секретиючи прозапальні цитокіни, які активують певну популяцію Т-клітин. Це призводить до запалення і пошкодження слизової оболонки. Мікробіотична флора у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника менш різноманітна, ніж у неуразжених осіб: у здорових людей більше кишкових коменсалів, тоді як у пацієнтів із запальним захворюванням кишечника більше кишкових патогенів. Однак, хоча певні патогенні мікроорганізми, включаючи *Pectinatus*, *Sutterella* та *Fusobacterium*, часто трапляються при виразковому коліті, їх патогенетичний зв'язок із цим захворюванням досі не доведений.

Існує також гіпотеза, що проти деяких бактерій і бактеріальних

продуктів у кишечнику утворюються антитіла, і що ці антитіла спричиняють змінену імунну відповідь, наявну при запальному захворюванні кишечника.

Дослідження та дані літератури на сьогоднішній день показують, що за умови поєднання генетичної схильності з певними факторами навколишнього середовища – як у зовнішньому, так і у внутрішньому середовищі – і під дією зміненої імунної відповіді, може виникнути запальне захворювання кишечника. Досі не виявлено жодних змін у харчуванні чи навколишньому середовищі, які могли б ефективно запобігти запальним захворюванням кишечника або суттєво покращити перебіг захворювання.

ЗЗК можуть мати значні наслідки для пацієнта. Незважаючи на те, що загальний ризик карциноми у хворого з виразковим колітом становить 3–5 % протягом життя, цей ризик не є рівномірним для всіх уражених осіб: найвищий ризик у тих, хто має тривале захворювання та панколіт. Вік на момент встановлення діагнозу, статус куріння та ступінь захворювання дозволяють передбачити тяжкість захворювання та його прогресування з часом. Крім того, можуть виникнути ускладнення, які становлять небезпеку для життя. До них належать токсичний мегаколон, перфорація товстої кишки, сепсис, емболія легеневої артерії, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром), гіпопротеїнемія та серйозні електролітні порушення тощо.

Клінічні прояви та діагностичні критерії ЗЗК

Клінічно ЗЗК можуть проявлятися такими характерними симптомами: епізоди діареї, спазми та біль у животі, кровотечі з прямої кишки. Окрім цього, можуть бути неспецифічні симптоми: зниження ваги, лихоманка та загальна слабкість.

Є певні клінічні особливості перебігу хвороби Крона та НВК. Так, симптомами виразкового коліту можуть бути: кривава діарея, ректальна кровотеча та/або імперативні чи нічні позиви до дефекації. При загостренні стану з'являються системні прояви, а саме – погане самопочуття, анорексія, лихоманка. Пацієнти зазвичай звертаються за медичною допомогою через декілька тижнів чи місяців після появи симптомів, оскільки початок хвороби здебільшого поступовий. У 10 % випадків захворювання може починатися з позакишкових проявів – можуть з'явитися суглобовий біль, епісклерит та вузлова еритема, які передуватимуть кишковим проявам.

Симптоми хвороби Крона також різноманітні, однак у більшості випадків спостерігається діарея протягом більше 6 тижнів, біль у животі та/або втрата ваги. Часто також відзначають загальні симптоми нездужання, анорексію та збільшення температури тіла.

Діагноз ЗЗК встановлюють на підставі клінічних даних, анамнезу, а також використання результатів ендоскопічних, гістологічних, радіологічних та біохімічних досліджень. Активність хвороби Крона визначають за допомогою специфічного індексу (IAXK – CDAI). Для визначення активності виразкового коліту вираховують індекс Мейо або застосовують Монреальську класифікацію.

До основних інструментальних методів дослідження при підозрі на Хворобу Крона або виразковий коліт, належать такі.

1. Ректороманоскопія або сигмоскопія;
2. Колоноілеоскопія з біопсією термінального відділу клубової, а також кожного сегмента ободової та прямої кишок;

6. Капсульна (за відсутності підозри на наявність стриктур тонкої кишки) або одно- чи двобалонна ендоскопія;

4. Рентгеноконтрастні дослідження (іригографія, оглядова рентгеноскопія живота);

5. МРТ та/або КТ органів черевної порожнини;

6. Трансабдомінальна ультрасонографія органів черевної порожнини.

Серед проблем діагностики ЗЗК основною є високі вимоги до проведення біопсії під час фіброколоноскопії, адже багато інших захворювань можуть маскувати ЗЗК як клінічно, так і гістологічно. Для отримання достовірного діагнозу необхідно отримувати «множинні» біопсії із п'яти ділянок уздовж товстої кишки (включаючи пряму) та клубової кишки. Тобто, як мінімум, два зразки з кожного відділу. У випадку підозри на малігнізацію необхідно отримувати принаймні два зразки із однієї ділянки. Для правильної оцінки отриманих біоптатів, вони мають супроводжуватись клінічною інформацією, особливо такими даними як вік пацієнта, тривалість захворювання, термін та вид лікування. Оскільки ураження можуть бути слабкими або фокальними, рекомендується вивчати множинні зрізи з кожного зразка. Варто відзначити, що біоптати мають бути взяті не лише з уражених ділянок кишки, а й з ендоскопічно нормальної слизової оболонки. Згідно з рекомендаціями Британського товариства гастроентерологів (BSG – British Society of Gastroenterology), жодна гістологічна ознака не може бути ізольовано використана для встановлення того чи іншого типу ЗЗК, так само як і немає абсолютних характерних гістологічних ознак для хвороби Крона або виразкового коліту, а є лише більш або менш характерні ознаки.

Лікування запальних захворювань кишечника

На сьогодні ЗЗК вважають невиліковними, оскільки не доведено можливість повного відновлення структури крипти слизової оболонки товстої кишки, але хворий може отримувати лікування, спрямоване на пригнічення патологічної запальної реакції та загоєння уражень травного тракту, що сприяє зменшенню або зникненню симптомів. Тобто, найважливіша задача лікування – це досягнення та подальше підтримання тривалої ремісії. План лікування пацієнта з ЗЗК ураховує ступінь активності хвороби, локалізацію процесу та перебіг захворювання. При виразковому коліті потрібно брати до уваги активність перебігу захворювання та його поширеність (проктит, лівобічний чи поширений коліт). Також вивчається характер перебігу захворювання, тобто динаміка, частота виникнення рецидивів, ефективність попереднього лікування, наявність побічних ефектів прийому лікарських засобів та присутність позакишкових проявів хвороби. Зважають також на вік дебюту захворювання та його тривалість.

Перед початком лікування фармакологічними засобами пацієнту із ЗЗК обов'язково надають рекомендації щодо режиму дня та відпочинку, дотримання принципів здорового харчування та здорового способу життя. Це є запорукою успішного лікування.

Відповідно Наказу МОЗ України від 06.10.2023 № 1742 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», препаратами

вибору для лікування та підтримання ремісії хвороби Крона та виразкового коліту є такі:

1. Аміносаліцилова кислота у різних лікарських формах.
2. Системні глюкокортикостероїди (ГКС) та ГКС місцевої дії.
3. Імуносупресори.
4. Біологічні препарати – інгібітори фактора некрозу пухлин (ФНП) та інтегринових рецепторів.

Основною метою лікування 3ЗК є досягнення стану ремісії та її підтримання, а також профілактика ускладнень. Для цього використовують препарати аміносаліцилової кислоти, а саме месалазин, який є препаратом першої лінії терапії.

Препарати 5-аміносаліцилової кислоти давно використовують для лікування запальних захворювань кишечника. Першим представником став сульфасалазин, однак, за даними клінічних досліджень, у 20–40 % випадків він може спричинити розвиток побічних ефектів. Це обумовлено тим, що при потраплянні в організм, а саме в товсту кишку, сульфасалазин розщеплюється до аміносаліцилової кислоти та сульфапіридину. Саме сульфапіридин, виконуючи транспортну роль, призводить до виникнення таких симптомів як головний біль, нудота, слабкість, поява висипань. Він також може спричиняти пригнічення кровотворної системи, репродуктивної функції, порушення всмоктування фолієвої кислоти тощо.

Враховуючи досвід ефективності і водночас токсичності сульфасалазину був створений месалазин, який являє собою 5-аміносаліцилову кислоту без поєднання з сульфапіридином. Механізм дії месалазину полягає в інгібуванні метаболізму арахідонової кислоти, медіаторів запалення: лейкотрієнів, прозапальних інтерлейкінів, а також нейтралізації вільних радикалів та пригнічення продукції антитіл В-лімфоцитами. Таким чином досягається пригнічення запального процесу в стінці кишечника. Важливо, що існує чітка залежність між концентрацією месалазину в просвіті кишки та його клінічною ефективністю, тому доза та тривалість лікування має бути підібрана відповідно до локалізації процесу. Так, вивільнення аміносаліцилової кислоти відбувається при показниках рН кишечника в межах 6.0–7.0, які характерні для певних відділів кишечника. Пероральний прийом месалазину дозволяє накопичити максимальну концентрацію 5-аміносаліцилової кислоти в клубовій, сліпій кишках, у висхідному та поперечному відділах товстої кишки. В інших відділах – ліва половина обо-

дової кишки, сигмоподібна та пряма кишки, концентрація препарату значно нижча. За рахунок таких особливостей можна відзначити, що найвища ефективність месалазину очікується при виразковому коліті вказаних локалізацій. Месалазин діє переважно локально на слизову оболонку кишечника і на підслизову тканину з боку порожнини кишки, тобто є доступним безпосередньо у зонах запалення. Завдяки мінімальній вірогідності розвитку побічних явищ під час прийому месалазину лікування може бути тривалим та ефективним.

В Україні на сьогодні доступний сучасний препарат месалазину – Месакол® (Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд.) у вигляді кишковорозчинних таблеток, вкритих оболонкою. Склад таблеток підібраний таким чином, щоб звести до мінімуму всмоктування месалазину у травному тракті.

Показаннями до застосування Месаколу є лікування таких 3ЗК:

- виразковий коліт:
 - лікування захворювання легкого і середнього ступенів тяжкості;
 - підтримувальне лікування в стадії ремісії.
- хвороба Крона:
 - підтримувальне лікування в стадії ремісії.

Абсорбція після перорального прийому становить близько 24 %. Відповідно, 76 % введеної дози залишається у нижньому відділі клубової кишки і товстій кишці, а також у прямій кишці, де чинить місцеву протизапальну дію. Месалазин метаболізується у печінці і слизовій оболонці кишечника з утворенням неактивного метаболіту N-ацетил-5-аміносаліцилової кислоти.

Месакол дозволяє досягти кількох кінцевих точок у лікуванні 3ЗК: стан симптоматичної ремісії, коли у пацієнта немає симптомів; підтримання ремісії з подальшим зменшенням або припиненням використання стероїдів; уникнення госпіталізацій та хірургічного втручання. Важливо, що після пригнічення запального процесу месалазин продовжує свою дію, сприяючи відновленню та регенерації слизової оболонки шляхом стимуляції міграції та проліферації клітин, що беруть участь у реконструкції кишкового епітелію.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Summary

Inflammatory bowel diseases and modern methods of their treatment

O. M. Barna¹, M. O. Odynets²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²KNP «CPMSD #1» Obolonsky dstr., Kyiv, Ukraine

Chronic inflammatory bowel diseases are a group of diseases that still do not have a specific cause of their occurrence, are characterized by a particularly complex pathogenesis, a variety of clinical manifestations and a significant impact on the patient's quality of life. Crohn's disease and non-specific ulcerative colitis are diseases that run with the risk of severe exacerbations and can also lead to the patient's disability. The main task in the treatment of inflammatory bowel diseases is the initiation of the remission stage and its long-term maintenance. For this, several groups of drugs are used, among which the drug of the first line of therapy is Mesalazine (Mesacol®), its effect on the intestinal wall consists in preventing the development of the inflammatory process by reducing the synthesis of pro-inflammatory prostaglandins and leukotrienes, slowing down the migration, degranulation and phagocytosis of neutrophils. In addition, mesalazine neutralizes free radicals, which increases the protective effect on the intestinal wall.

Key words: inflammation, intestine, mesalazine, colitis

Стаття надійшла в редакцію: 08.05.2024

Стаття пройшла рецензування: 15.05.2024

Стаття прийнята до друку: 22.05.2024

Received: 08.05.2024

Reviewed: 15.05.2024

Published: 22.05.2024