

Губська О.Ю.

**Запальні захворювання кишковика –  
сучасні підходи до діагностики та лікування в  
клінічній практиці лікарів-інтерністів**

**Навчальний посібник для  
лікарів-інтернів за спеціальності  
«Внутрішні хвороби», «Загальна практика-сімейна медицина»,  
лікарів терапевтичних спеціальностей**

**Київ-2019**

**УДК 616.34-002-07-08(075)**

Рекомендовано для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), центрах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів, у навчальному процесі протягом безперервної професійної освіти - для лікарів-інтернів, слухачів курсів тематичного удосконалення.

**Запальні захворювання кишкового – сучасні підходи до діагностики та лікування в клінічній практиці лікарів-інтернів.** О.Ю.Губська Посібник для лікарів-інтернів та слухачів курсів тематичного удосконалення (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів) / Київ, НМУ імені О.О. Богомольця.- 2019р., 55с.

**Рецензенти:**

Осьодло Г.В. - начальник кафедри військової терапії Української Військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби

Шипулін В.П. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О.Богомольця

***Матеріал рекомендований Вченою Радою НМУ імені О.О. Богомольця,  
протокол № 07 від 20/05/2019 р.***

### Умовні скорочення

5-АСК	5-аміносаліцилова кислота
АЗА	азатиоприн
ВК	виразковий коліт
ВГО	Всесвітня гастроентерологічна організація
ГС	глюкокортикоїди
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗЗК	запальні захворювання кишковика
ІІ	інтерлейкін
КС	кортикостероїди
КРР	колоректальний рак
МТС	метотрексат
СРП	С-реактивний протеїн
СО	слизова оболонка
ТНФ	туморнекротичний фактор
ТПМФ	тіопуринметилтрансфераза
ФНП	фактор некрозу пухлини
ХК	хвороба Крона
ШЗЕ	швидкість зсідання еритроцитів

## **Зміст**

Визначення, загальні поняття	<b>5</b>
Епідеміологія	<b>6</b>
Етіологія, патогенез та фактори ризику виникнення ЗЗК	<b>7</b>
Клінічна картина запальних захворювань кишкового	<b>8</b>
Класифікації	<b>12</b>
Діагностика запальних захворювань кишкового	<b>18</b>
Ускладнення запальних захворювань кишкового	<b>22</b>
Диференціальна діагностика	<b>27</b>
Лікування запальних захворювань кишкового	<b>30</b>
Вимоги щодо спостереження за хворими на ЗЗК	<b>44</b>
Прогноз	<b>45</b>
Ситуаційні завдання з еталонами правильних відповідей	<b>46</b>
Перелік використаних літературних джерел	<b>53</b>
Рекомендовані інтернет-ресурси	<b>55</b>

## ВИЗНАЧЕННЯ, ЗАГАЛЬНІ ПОНЯТТЯ

Запальні захворювання кишковика (ЗЗК) – це група захворювань, які характеризуються хронічним ідіопатичним запаленням кишковика або усієї кишкової трубки.

Виділяють два основних субтипи ЗЗК – виразковий коліт (ВК) (або неспецифічний виразковий коліт) та хвороба Крона (ХК). В цій групі існують й інші запальні захворювання: мікроскопічний коліт (лімфоцитарний та колагенозний), недіференційований коліт та інші.

Виразковий коліт (ВК) уволікає у патологічний процес товсту кишку з поширенням захворювання від прямої кишки проксимальніше доверху. ВК характеризується наступними ураженнями товстої кишки:

- Ізольованим проктитом
- Дистальним колітом (уражуються пряма та сигмовидна кишка)
- Лівобічним колітом (уражується відрізок кишківника від прямої кишки до селезінкового згину)
- Поширеним колітом (ураження поширюється від прямої кишки, захоплюючи селезінковий згін, не уволікаючи сліпої кишки)
- Панколітом (поширення патологічного процесу від прямої до сліпої кишки)

Хвороба Крона (ХК) уражує будь-який відділ кишкової трубки від ротової порожнини до анусу. Ділянки ураження можуть чергуватися з неураженими сегментами (сегментарне ураження). ХК характеризується трансмуральним ураженням з гранулематозним запаленням.

У 80% хворих на ХК спостерігається ураження тонкої кишки, особливо її дистальних відділів (здухвинна кишка). В 50% в патологічний процес уволікаються здухвинна та товста кишка. В меншій частини хворих спостерігається ураження верхніх відділів травного каналу (стравохід, шлунок,

проксимальні відділи тонкої кишки). 30% хворих на ХК страждають на перианальні ураження.

## **ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

Чоловіки та жінки мають приблизно однаковий ризик виникнення ЗЗК з більшою захворюваністю на ХК серед жінок. Початок захворювання більш характерний для підлітків з піком захворюваності в віковому проміжку 15-25 років з невеликим другим піком у п'ятій та сьомій декадах життя.

ЗЗК характеризуються високою розповсюдженістю в північних країнах, країнах західної Європи та Австралії.

На сьогоднішній час спостерігається значна тенденція до зростання захворюваності на ЗЗК серед мешканців розвинених країн світу.

## **ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКОВИКА**

Більшість досліджень намагається встановити зв'язок виникнення ЗЗК з *генетично обумовленою схильністю*. Родичі першої лінії спорідненості хворих на ЗЗК мають в 3-20 разів вищий ризик виникнення захворювань у порівнянні з загальною популяцією. 10-15% хворих на ВК мають родичів з ЗЗК (переважно ВК та менш часто ХК). Приблизно 15% хворих на ХК також мають родичів з анамнезом ЗЗК – переважно ХК, рідше – ВК.

Більшість хворих на ВК є носіями генів HLA B5, DR2, DRB1\*1502. Встановлена асоціація ВК з поліморфізмом гену на 2 хромосомі, який відповідає за рівень антагоністів рецепторів до IL-1 у СО товстої кишки хворих. 17% хворих на ХК мають мутацію генів NOD2/CARD15 (Так званий «ген сприйнятливості») в гомозиготній формі. Наявність означеної мутації асоційована з фібростенотичним перебігом захворювання .

Встановлений підвищений ризик ЗЗК з іншими аутоімунними захворюваннями.

### *Інфекційні чинники.*

Немає чітких доказів інфекційної природи ВК

Проте виникнення ХК пов'язана з певними інфекційними чинниками (мікобактеріями паратуберкульозу, йерсініями, псевдомонадами, лістеріями, патогенними штамами ешеріхій) та порушення мікробного біоценозу товстої кишки є важливими чинниками. Зміни складу кишкової мікробіоти призводять до підвищення проникливості кишкової стінки для бактерій та/або продуктів їх життєдіяльності, антигенів, активації патологічної імунної відповіді. Окрім бактеріальних, антигенами можуть виступати інші інфекційні та-або харчові чинники. Встановлений зв'язок ВК з особливостями *харчування* хворих, несприятливим впливом алергенів й харчових добавок (консервантів, ароматизаторів тощо).

Окремим фактором зовнішнього середовища, який несприятливо впливає на виникнення ЗЗК є *тютюнопаління*. ХК переважно розвивається в курильщиків. Тютюнопаління також підвищує ризик симптоматичних рецидивів при ХК. Серед хворих на ВК, які палять, навпаки, спостерігається знижений ризик з підвищенням такого серед тих, хто покинув палити тютюн.

## **КЛІНІЧНА КАРТИНА ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКОВИКА**

ЗЗК характеризуються спільними клінічними проявами (табл.1) та, одночасно, мають індивідуальні риси.

**Таблиця 1**

### **Клінічні характеристики, спільні для ЗЗК**

- Діарея
- Біль в животі
- Втрата ваги
- Домішки крові в калі, ректальні кровотечі
- Лихоманка
- Позакишкові ускладнення, які можуть бути наявними й без наявних проявів ураження кишковика
- Підвищений ризик колоректального раку (ККР), пов'язаний з тривалістю та протяжністю ураження



## Клінічна картина виразкового коліту

Початок ВК може бути поступовим або раптовим та супроводжуватися підвищеною частотою дефекацій, діареєю з домішками крові, спастичними болями в животі, лихоманкою. Клінічний перебіг може бути хвилеподібним з періодами загострень-покращень та спонтанними ремісіями. 10-20% хворих мають безперервний перебіг.

Діарея у хворих на ВК виникає від 1 до 20 разів на добу у вигляді рідкого стільця з домішками крові, погіршуючись вранці та одразу після приймів їжі. Хворі з тяжким перебігом часто скаржаться на нічні пробудження з приводу діареї. Закрепи з ректальною кровотечею спостерігаються в 25% хворих на ВК з виключним ураженням прямої кишки.

Виразність клінічної картини ВК відповідає локалізації, протяжності ураження кишки та тяжкості перебігу. Також клінічна картина залежить від віку пацієнта: у дітей ВК має переважно тяжкий перебіг у порівнянні з дорослими, в яких захворювання перебігає більш сприятливо, особливо при ураженні лівих відділів товстої кишки. У 30% дорослих захворювання обмежується ректальним відділом, в 60% поширюється дистальніше селезінкового згину.

Хворі на ВК можуть починати скаржитися на діарею без домішок крові, яка прогресує до кров'янистої діареї. При уволіканні в патологічний процес лише прямої кишки хворі переважно скаржаться на часті позиви до дефекації, тенезми та прискорений пасаж кров'янистих випорожнень, рідше – на позакишкові прояви захворювання (табл.2). У хворих з поширенням патологічного процесу до селезінкового згину захворювання починається переважно з діареї без домішок крові, яка перетворюється на таку, що містить кров'яні домішки за дні - тижні. За такої локалізації системні прояви помірні та зазвичай виражаються нездужанням, помірним абдомінальним болем, нечастою лихоманкою та втратою ваги. Анорексія, втрата ваги, нудота без явищ кишкової обструкції зазвичай характерні для середнього та тяжкого

ступенів тяжкості та не характерні для легкого ураження лівих відділів товстої кишки.

В дітей захворювання супроводжується відставанням у розвитку та приєднанням скарг з боку верхніх відділів травного каналу.

Поширені ураження товстої кишки супроводжуються важкими та-або фультімантними проявами. Фультімантний перебіг виникає в 15% хворих на ВК, переважна більшість яких піддається хірургічному лікуванню (колектомії) протягом першого року захворювання. Рівень летальності при первинних нападах складає менше 0,5%, але якщо хворий має тяжкий перебіг з перфорацією, рівень летальності може досягати 50%. Масивна кровотеча при ВК реєструється приблизно в 3% випадків. Такі хворі потребують негайної колектомії.

Тяжкість перебігу ВК визначається за критеріями, поданими в табл. 2

### Тяжкість перебігу ВК (ЕВМ Guidelines, 2017)

Таблиця 2

Тяжкість коліту	Пояснення
Легкий	Діарея частіше за 4 рази на 24 год (з або без домішок крові), відсутність системних проявів, Нб>115 г/л, маркери запального процесу (майже) не змінені
Помірної виразності	Діарея частіше за 4 рази на 24 год, відсутність або помірні системні прояви, Нб>105 г/л, маркери запального процесу (майже) не змінені
Тяжкий	Діарея $\geq 6$ разів на 24 год або тахікардія ( $>90$ /хв), лихоманка ( $\geq 37,5$ С), Нб<105 г/л, зміни з боку проявів запального процесу - ШЗЕ>30мм/год та/або СРП >30 мг/л

Позакишкові ураження спостерігається приблизно в 36% хворих на ВК.

## Клінічна картина хвороби Крона

Клінічна картина ХК також залежить від локалізації та протяжності ураження.

У 30% пацієнтів ураження обмежується тонкою кишкою; у 25-30% - товстою. Приблизно в третини виявляються перианальні фістули.

Для ХК з ілеоколітом притаманна діарея без домішок крові, спастичний абдомінальний біль та лихоманка. При локалізації у товстій кишці спостерігаються рідкі випорожнення з домішками крові (не так часто та виразно, як при ВК), втрата маси тіла, субфебрилітет. В хворих з гастродуоденальним ураженням часто спостерігається пекучий епігастральний біль, відчуття раннього насичення після прийому їжі, які можуть поєднуватися з симптоматикою ураження кишківника. Езофагельне ураження ХК характеризується дисфагією, одиофагією, болем у грудях, часто не пов'язаними з прийомами їжі. Перианальне ураження супроводжується болем в перианальній ділянці за рахунок периректальних абсцесів, анальних або парианальних фістул. В 10% жінок з ректальною локалізацією ХК виявляються ректовагінальні фістули з виділенням газу або фекалій з піхви. Ентеровезикальні фістули проявляються пневматурією, рецидивуючими полімікробними інфекціями сечових шляхів.

Початок ХК в дітей завжди підступний – супроводжується втратою ваги в 87% хворих до встановлення діагнозу; в 30% уповільнюється фізичний розвиток (ріст, вага), які упереджують появу кишкової симптоматики.

ЗЗК часто супроводжуються різноманітними *позакишковими проявами*, перелік яких поданий в табл.3

### Позакишкові прояви ЗЗК

Артрити

Периферичні з уволіканням крупних суглобів

Спондилоартропатії / анкілозуючий спондиліт

Увеїти/ірити

Нашкірні ураження: піодермія, вузлувата еритема

Гепатобіліарні ураження

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ)

70% хворих на ПСХ мають ЗЗК (усім хворим на ПСХ рекомендована колоноскопія для виключення ЗЗК )

Холелітіаз

Мальабсорбція

Мальнутріція

Анемія (залізодефіцитна, В12-дефіцитна)

### КЛАСИФІКАЦІЇ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКОВИКА

**Клінічна класифікація ВК** та оцінка активності перебігу захворювання здійснюється за шкалами.

Монреальська класифікація та шкала оцінки активності перебігу ВК спирається на більшу кількість загальноклінічних характеристик, враховуючи кількість випорожнень, наявність кровотечі, пульс, температуру, рівень гемоглобіну та показники ШЗЕ (табл.4-5)

Таблиця 4

**Монреальська класифікація ВК за протяжністю ураження товстої  
кишки**

E1	Проктит	Ураження обмежено областю прямої кишки
E2	Лівобічний коліт	Ураження обмежено частиною товстої кишки, розташованої дистальніше селезінкової кута (дистальний коліт, проктосигмоїдит)
E3	Розповсюджений коліт	Ураження розповсюджується проксимальніше селезінкової кута до стану панколіта

Таблиця 5

**Монреальська класифікація активності перебігу виразкового  
коліту**

	Ремісія	Активний ВК		
		Легкий перебіг	Середньотяжкий перебіг	Тяжкий перебіг
<b>Кількість випорожнень на добу</b>	Симптомів немає	≤4	Більше 4	≥6
<b>Кровотеча</b>		Може бути наявна	Наявна	Наявна
<b>Пульс</b>		Норма	Можливі ознаки системної інтоксикації	≥90
<b>Температура</b>				37,5C та вище

<b>Гемоглобін</b>				Менше 105
<b>ШЗЕ/ ЦРП</b>				ШЗЕ вища за 30 мм- год/ ЦРП вищий за 30 мг/л

З метою об'єктивізації оцінки активності ВК використовується індекс **Маю** (табл.6)

**Таблиця 6**  
**Індекс Маю в оцінці активності ВК**

Індекс Мейо	0	1	2	3
Частота випорожнень	Нормальна	1-2 рази на день більше норми	3-4 рази на день більше норми	П'ять разів на день більше норми
Ректальна кровотеча	Відсутня	Із прожилками крові	Очевидна	Інтенсивна
Стан слизової оболонки	Нормальний	Слабка кровоточивість	Кровоточивість середньої інтенсивності	Спонтанна кровотеча
Загальна оцінка лікаря	Нормальний	Легкого перебігу	Середньо-тяжкого перебігу	Тяжкого перебігу

## **За тяжкістю перебігу ВК розподіляється на :**

### *Легкий перебіг:*

- Немає ознак інтоксикації
- Болючість над ураженою ділянкою

### *Помірної (середньої) тяжкості:*

- Мінімальні ознаки інтоксикації
- Болючість над ураженою ділянкою
- Посилення симптомів (діарея, ректальна кровотеча)
- Підвищення температури тіла, посилення тахікардії, анемії або підвищення ШОЕ

### *Важкий перебіг:*

- Явні ознаки інтоксикації: лихоманка, тахікардія, анемія або підвищення ШОЕ
- Посилення симптомів (діарея, ректальна кровотеча)
- Підвищення температури тіла, посилення тахікардії, анемії або підвищення ШОЕ

### *Фульмінантний перебіг:*

- Зустрічається рідко, уражується вся стінка кишки
- Тривала кровотеча, інтоксикація, болючість і здуття живота
- Посилення симптомів (діарея, ректальна кровотеча)
- Підвищення температури тіла, посилення тахікардії, анемії або підвищення ШОЕ

## **Хвороба Крона**

Спрощена класифікація активності та тяжкості перебігу ХК подана в вигляді таблиці 7

## Класифікація активності та ступенів тяжкості ЖК

### Тяжкий

- Діарея більше ніж 6 разів на добу з домішками крові
- Лихоманка вище за 37,5С
- Тахікардія (ЧСС вище 90 на хвилину)
- Анемія (гемоглобін нижчий за 75% від норми)
- ШЗЕ вища 50 мм-год
- Наявність кишкових (абсцеси, непрохідність кишковика, кровотечі, нориці) та позакишкових ускладнень
- Відсутність ефекту від терапії стероїдами

### Середньої тяжкості

- Є проміжною між тяжким та легким перебігом

### Легкий

- Не потребують госпіталізації,
- без ознак дегідратації та інтоксикації,
- зі зниженням маси тіла не більше ніж на 10%
- діарея до 4 разів на добу
- нормальна температура тіла
- нормальна ЧСС
- легка анемія (гемоглобін не нижчий 100г-л)
- ШЗЕ нижча 30 мм-год

За Монреальською класифікацією в діагнозі ЖК необхідно враховувати:

- вік хворого на момент постановки діагнозу (А – age)
  - А1: до 16 років
  - А2: 17-40 років
  - А3: старше 40 років



- локалізацію (L-Location):
  - L1 – ілеїт
  - L2 — коліт
  - L3 — ілеоколіт
  - L4 — ізольоване ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту
  
- особливості ураження ШКТ (B-behavior),
  - B1 — не стріктуюче, не пенетруюче
  - B2 – стріктуюче
  - B3 – пенетруюче
  - P — періанальне ураження
  
- ступінь активності хвороби (легка, помірна, важка), яка оцінюється за індексом активності хвороби Крона (CDAI) та обчислюється за допомогою спеціальних таблиць
  
- стадії, форми та варіанти перебігу ЖК – активна, ремісія, відповідь на терапію, рецидив, ранній рецидив, особливості перебігу відповідно до частоти рецидивів, відповідь на лікування стероїдами (стероїд-рефрактерна або стероїд-залежна форми),
- наявність поза кишкових уражень та періанальних змін.

## ДІАГНОСТИКА ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКОВИКА

Згідно глобальних рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO Practice Guideline – Inflammatory Bowel Disease) діагностика потребує проведення всебічного фізикального обстеження з ретельним збором анамнезу.

### *Анамнез*

- Дізнатися про симптоми – діарею (домішки крові, слизи у калі), абдомінальний біль, блювота, втрата ваги, поза кишкові прояви, фістули, перианальні ураження (при ХК), лихоманка
- Встановити наявність наявних симптомів раніше,
- встановити тривалість скарг, нічні пробудження, випадки непрацездатності або неможливість виконання звичаних видів активності;
- встановити наявність позакишкових проявів, включаючи артрити, запальні захворювання очей, хвороби шкіри, остеопороз, переломи, тромбоемболічні ускладнення
- встановити зв'язок симптоматики зі стресовими факторами
- кишкові інфекції в анамнезі
- туберкульоз та відомі контакти з хворими на туберкульоз
- туристичні переміщення хворого
- медикаментозний анамнез – прийом антибіотиків, НПЗП, кортикостероїдів
- родинний анамнез – наявність ЗЗК, целиакії, колоректальногшо раку, туберкульозу
- тютюнопаління

### **Фізикальний огляд**

**Загальний:** загальний стан, блідість, кахексія, «барабанні палички», вгодованість, пульс, артеріальний тиск, температура тіла, вага, ріст.

**Черевна порожнина:** патологічні утворення, розтяги, напруженість, захист, змінені кишкові звуки (явища обструкції), хірургічні рубці.

**Перианальна ділянка:** фістули, абсцеси, тріщини, результати ректального дослідження (анальні стриктури)

**Позакишкові прояви:** афтозні виразки, артропатії, увеїти, епісклерити, вузлувата еритема, гангренозна піодермія, синдром Світа (гострий нейтрофільний дерматоз), первинний склерозуючий холангіт.

### **Лабораторні дослідження**

#### **Аналізи калу**

**Кал:** копрограма, посів кала для виключення бактеріальної, вірусної або паразитарних причин діареї.

**Тест на *Clostridium difficile*** - повинен виконуватися в усіх випадках.

**Перевірка калу на приховану кров та лейкоцити** – усім хворим.

**Кальпротектин кала** – простий, достовірний метод вимірювання ступеню активності ЗЗК.

**Лактоферин, альфа1-антитрипсин** – виключення кишкового запалення (за наявності можливості).

#### **Аналізи крові**

- Загальноклінічний аналіз крові, ШЗЕ, С-реактивний протеїн, електроліти, альбумін, феритин (можуть відображувати абсорбцію або втрати заліза), кальцій, магній, вітамін В12.

- Біохімічні аналізи – оцінка функціонального стану печінки, МНО, білірубін, альбумін.

- Тест на ВІЛ.

- За можливості – перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (р-ANCA) та антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA):

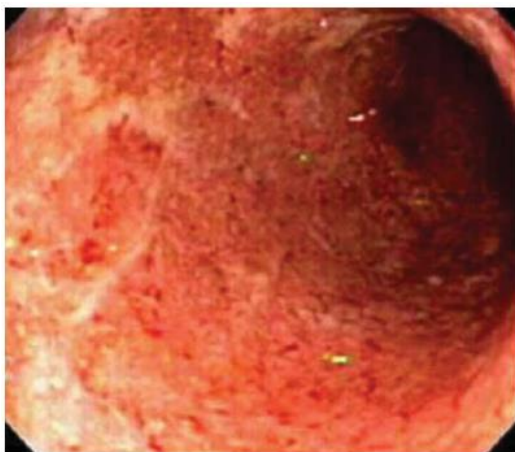
- Позитивний р-ANCA та негативний ASCA припускає наявність ВК
- Негативний р-ANCA та позитивний ASCA припускає наявність ХК

- Серологічне виключення целиакії (якщо клінічна картина не включає типові ознаки непритаманні целиакії (фістули, перианальні ураження, кров у ступі).

### ***Ендоскопічні дослідження***

Проктосигмоїдоскопія або колоноскопія є необхідними діагностичними процедурами виявлення наявних змін СО при ЗЗК.

Для ВК ендоскопічне дослідження товстої кишки є основним методом діагностики, однак специфічні ендоскопічні ознаки ураження ТК відсутні. Найбільш характерним ендоскопічними характеристиками змін СО ТК є безперервне запалення з чітким кордоном, обмежене СО ТК, яке починається в прямій кишці та поширюється проксимальніше; втрата нормального судинного малюнку, зернистість СО, рихлість, явища ексудації, виразкування (рис.1).



**Рис. 1. Дифузні зміни слизової оболонки товстої кишки з зернистістю, еритемою, ексудацією типові для активного ВК помірного ступеню тяжкості.**

*Колоноскопія відповідає на питання щодо протяжності ураження кишкового, наявності термінального ілеїту, існування якого є важливим фактором відокремлення ВК від ХК.*

Для ХК ендоскопічними характеристиками ураження є глибокі лінійні виразки з навколишньою еритемою та зернистістю, які чергуються з ділянками неуразеної СО (рис.2)



**Рис.2. Зернистість слизової оболонки з лінійними виразками та навколишньою еритемою при ХК.**

В діагностиці ХК також важлива верхня ендоскопія для встановлення ураження верхніх відділів травного каналу та їх особливостей.

З метою верифікації діагнозу ВК та-або ХК необхідно проведення обов'язкового ендоскопічного дослідження з отриманням біоптатів з усіх відділів травного каналу.

*Ендоскопія зі збільшенням зображення, хромоендоскопія та ендоскопія в узкоспектральному режимі мають більший діагностичний потенціал, який дозволяє досягти більш точного виявлення диспластичних уражень та оцінки тяжкості ураження СО у порівнянні з традиційною ендоскопією в білому світлі.*

**Під час виконання ендоскопічних дослідження необхідний обов'язковий забір матеріалу для гістологічного дослідження навіть з неуразжених ділянок**

Для діагностики ЗЗК під час ендоскопічного обстеження необхідно отримати щонайменше по 2 біоптати з п'яти ділянок СО товстої кишки, включаючи пряму, та термінального відділу клубової кишки.

**Ендоскопія верхніх відділів ШКТ** виконується за наявності відповідних симптомів - нудоти, блювання, болю або дискомфорту в епігастрії.

**Капсульна ентероскопія:**

Допомагає у діагностиці ХК тонкої кишки; оцінює протяжність ураження при ХК

**Подвійна балонна /однобалонна та спіральна ентероскопія** виконуються для оцінки стану тонкої кишки при негативних результатах попередніх методів дослідження та за наявності сильної підозри щодо ураження тонкої кишки з метою отримання біоптатів та виключення кишкового туберкульозу.

**Патологічна анатомія, морфологія ЗЗК**

**У хворих на ВК** уражується переважно слизова оболонка товстої кишки. У біоптатах СО товстої кишки хворих на ВК виявляють запальні зміни: відмічається «нерівність поверхні» СО, клітинна інфільтрація СО зі збільшенням кількості нейтрофілів, лімфоцитів з лімфоїдними скупченнями, плазматичних клітин та макрофагів; зменшення келихоподібних клітин (патогномонічно для ВК), зміни поверхневого епітелію, деформацією крипт (зміни розмірів, розгалуженість, зменшення щільності), криптидами та абсцесами крипт.

Архітектурна перебудова СО характеризується атрофією крипт, вкороченням залоз та втратою їх нормальної тубулярної структури (рис 3).

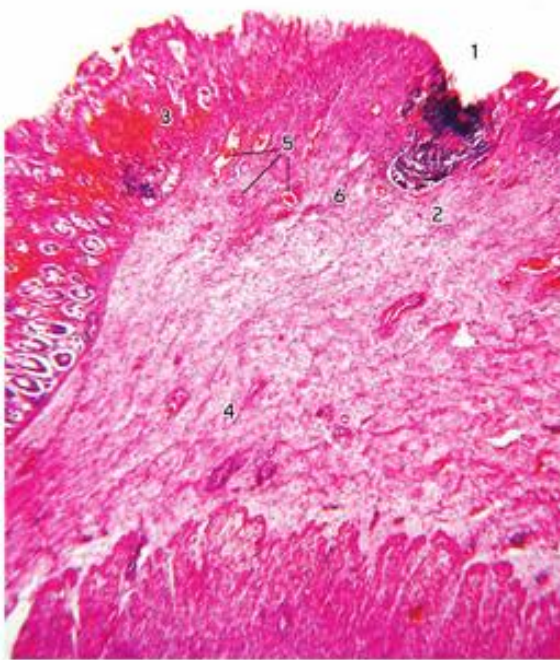


Рис.3 - гістологічна картина ВК: дефект СО (1), що досягає підслизової основи (2). Дифузна геморагічна інфільтрація (3). набряк (4), повнокров'я (5) лімфоцитарна інфільтрація (6).

Мікрофотографія – Зербіно Д.Д., Багрій М.М., Боднар А.Я., Діброва

В.А. Патоморфологія та гістологія: атлас .-2015.-Вінниця, Нова книга.

Характерною для ВК ознакою є зменшення ступеню запальної інфільтрації проксимально (при віддаленні від прямої кишки).

**Гістологічна картина ХК** характеризується: специфічним гранулематозним ураженням, яке найчастіше є трансмуральним. Гранульоми містять велику кількість різноманітних імунокомпетентних клітин

Згідно положенням ЕССО гістологічна картина ХК відповідає фокальному (переривчастому) хронічному (лімфоцити та плазматичні клітини), вогнищевому запаленню; фокальна нерегулярність крипт (переривчаста деформація останніх) та специфічні гранульоми (не пов'язані з ураженням крипт). До додаткових гістологічних критеріїв належать: підвищена кількість

інтраепітеліальних лімфоцитів, трансмукозальне запалення, фокальне хронічне запалення без атрофії крипт, фокальний криптит, афтоїдні виразки.

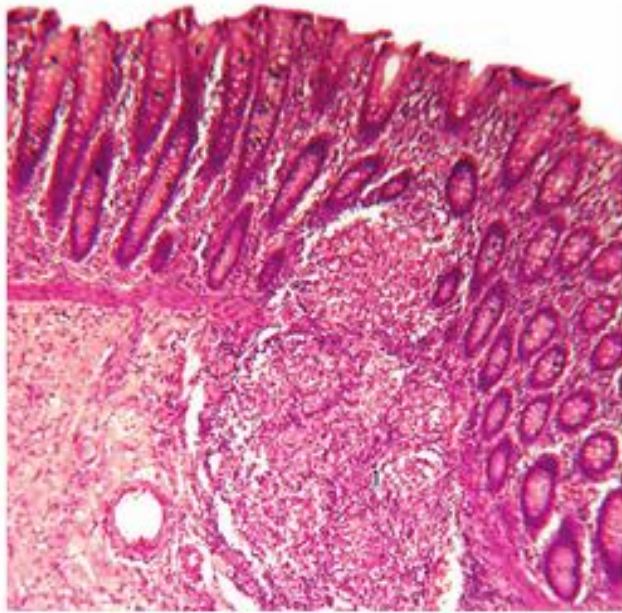


Рис.4 - морфологічна картина ХК – гранульома (1) в СО товстої кишки.

Мікрофотографія – Зербіно Д.Д., Багрій М.М., Боднар А.Я., Діброва В.А. Патоморфологія та гістологія: атлас.-2015.-Вінниця, Нова книга.

В 30-60% випадків виявляються епітеліоїдні гранульоми в підслизовому шарі, які містять гігантські клітини Пирогова-Лангханса

### **Рентгенологічні дослідження**

У хворих з підозрою на ЗЗК рентгенологічно обов'язково повинно оцінюватись: ширина просвіту товстої кишки, виразність гаустрації, контури кишкової стінки, зміни СО.

Для ЗЗК характерна ригідність кишкової стінки, її бахромчасті контури, наявність стриктур, абсцесів, пухлиноподібні конгломерати, нориці, нерівномірне звуження просвіту кишковику до симптому «шнурка»

Рентгенографія тонкого кишечника використовується для оцінки стану кишковику до дистальних відділів тонкої кишки при діагностиці ХК

Рентгенологічне дослідження грудної клітки виконуються для виключення легеневого туберкульозу, виявлення вільного повітря під куполом діафрагми у випадках кишкової перфорації.



Рентгенологічна картина ураження товстої кишки при ВК характеризується наявністю виразкових дефектів, плямистим або зернистим характером СО, втратою гаустрації, псевдополіпами (рис.5)



**Рис.5** .Рентгенологічна картина ураження кишковика у хворого на ВК – відсутність гаустрації нисхідної та сигмоподібної кишки



**Рис.6** Тонка кишка (small bowel – SB) хворого на ХК. Стриктуря термінального відділу тонкої кишки вказана стрілками. (Burkitt G.H., Quick C.R.G. Essential surgery, et.3, NY, Churchill Livingstone, 2002)

## Встановлення діагнозу ЗЗК

Діагноз ВК виставляється комплексно, на підставі співставлення анамнезу, клінічної картини з типовими ендоскопічним та гістологічними змінами.

ХК – це гетерогенна одиниця, що включає ряд комплексних фенотипів у плані віку, початку, локалізації та перебігу захворювання. За положеннями **ЕССО 2В** на сьогоднішній час відсутній єдиний «золотий стандарт для діагностики ХК». *Діагноз ХК підтверджується клінічною оцінкою та комбінацією ендоскопічних, гістологічних, радіологічних та/або біохімічних досліджень.*

## УСКЛАДНЕННЯ ЗЗК

ЗЗК супроводжуються виникненням великої кількості ускладнень. Перелік найпоширеніших ускладнень ЗЗК поданий у вигляді таблиці 8

Таблиця 8

### Ускладнення ЗЗК

*Спільні:*

Лихоманка, тахікардія, лейкоцитоз, анемія

Геморагії/кровотечі

Абсцеси

Токсичний мегаколон (здуття живота, діарея, дилатація товстої кишки за даними досліджень)

*Частіше для ХК:*

Фістули будь-якої ділянки кишковика з частим уволіканням перианальної ділянки, які призводять до виникнення абсцесів

Непрохідність кишковика / перфорації внаслідок стриктур

Спонтанні перфорації

**Ускладнення ЗЗК (продовження)**

*Частіше для ВК:*

Лихоманка, тахікардія, лейкоцитоз, анемія

Мальабсорбція

Мальнутриція

Дегідратація

Анемія (залізодефіцитна, В12-дефіцитна)

Хворі на ЗЗК з наявністю поширеного запалення високого ступеню активності мають високий ризик злоякісних ускладнень у порівнянні з загальнопопуляційним. Ризик виникнення злоякісних новоутворень у хворих на ЗЗК також пов'язаний з тривалістю захворювання.

Загальний ризик колоректального раку у хворих на ЗЗК складає 2-5%. Тому необхідно проводити регулярні скринінгові обстеження хворих на ЗЗК з приводу діагностики дисплазії та КРР раку через 8 років після встановлення діагнозу, далі – кожні 1-2 роки. У хворих на ХК збільшений ризик раку тонкої кишки. Скринінгова колоноскопія показана через 8 років захворювання на ХК або ВК для виявлення дисплазії (WGO, 2015).

**ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА**

Розбираючи питання диференційної діагностики, перш за все необхідно зосередитися на диференціальній діагностиці ВК та ХК між собою.

Диференційна діагностика проводиться комплексно з урахуванням клінічних, лабораторних, ендоскопічних та морфологічних даних. Рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації щодо диференціальної діагностики ВК та ХК подані у вигляді таблиці 9.

## Диференційна діагностика виразкового коліту та хвороби Крона

Типові ознаки	Виразковий коліт	Хвороба Крона
<b>Клінічні</b>	Часта діарея з невеликими об'ємами випорожнень, імперативні позиви	Діарея поєднується з болем в животі та мальнутрицією
	Вражає тільки товстий кишечник	Ураження може локалізуватися від ротової порожнини до прямої кишки
	Переважно кривава діарея	Стоматит
		Абдомінальна маса
		Перианальні ураження
<b>Ендоскопічні та радіологічні</b>	Дифузне поверхнєве запалення в товстій кишці	Переривчасті трансмуральні асиметричні ураження
	Залучення прямої кишки, може бути вогнищеве	Переважає залучається клубова кишка та права частина товстої кишки
	Поверхневі ерозії та виразки	Вигляд «бруківки»
	Спонтанні кровотечі	Поздовжні виразки
		Глибокі тріщини
<b>Гістопатологічні</b>	Дифузне запалення слизової та підслизової	Гранульоматозне запалення
	Спотворення архітектури крипт	Тріщини або афтозні виразки, часто – трансмуральне запалення
<b>Серологічні маркери</b>	Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла	Антитіла до <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Також необхідно проводити диференціальну діагностику ЗЗК з іншими захворюваннями:

1. інфекційним колітом:

*Salmonella* spp., *Shigella* spp. or *Campylobacter* spp. мають таку ж ендоскопічну картину, як при ВК, тоді як ураження обумовлені *Yersinia* spp. чи цитомегаловірусом нагадують ХК

*туберкульозним ураженням кишкового:*

- уражує ілеоцекальну ділянку з різним ступенем участі товстого та тонкого кишечника, тому потребує диференціальної діагностики з ЗЗК
- традиційна послідовність виникнення симптоматики при туберкульозі: лихоманка – абдомінальний біль – діарея; при ХК: абдомінальний біль – діарея – лихоманка (може бути відсутня)
- туберкульоз зазвичай має безперервний перебіг, ХК – періоди ремісій та рецидивів
- туберкульоз часто супроводжується асцитом та гепатоспленомегалією, ХК – край рідко.

2. колітом, викликаним прийомом медикаментів (НПЗП)

3. ішемічним колітом

4. радіаційним колітом

## ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШКОВИКА

Ведення хворих на ЗЗК часто вимагає тривалого часу, тому пацієнт має отримати пояснення причин свого захворювання, особливостей його перебігу, лікування для активної участі в лікувальному процесі.

### *Мета лікування:*

- Покращення стану здоров'я хворого, та оптимізація якості життя
- Лікування активного захворювання
- Індукція та підтримання ремісій, особливо – вільних від застосування кортикостероїдів, зниження кількості рецидивів, профілактика ускладнень

У хворих на ЗЗК виникає необхідність дотримуватися певного режиму та особливостей харчування. При загостреннях захворювань рекомендується обмеження харчової клітковини в їжі. Часто патологія кишковика супроводжується явищами вторинної лактазної недостатності, яка викликає потребу в додатковому обмеженні або відмові від молочних продуктів. За умов доброї переносності, вживання молочних продуктів не протипоказане. Дієтичні рекомендації, що можуть знизити рівень запалення при ХК вимагають у хворих використовувати рідку їжу. Споживання продукти спеціального призначення в період загострень може знизити запалення та прояви обструкції.

Корекція способу життя у хворих на ЗЗК вимагає припинення тютюнопаління (рекомендація має доведену користь для хворих на ХК у відношенні до перебігу захворювання, для хворих на ВК – в плані профілактики загострень); зниження стресів та отримання психологічної підтримки та допомоги оточення.

### ***Загальні принципи лікування ЗЗК***

В лікуванні ЗЗК використовуються медикаментозні та хірургічні підходи. В даному посібнику будуть представлені переважно терапевтичні підходи до лікування ЗЗК

У виборі лікувальних стратегій ЗЗК обов'язково враховуються наступні фактори:

- Тяжкість захворювання;
- Локалізація ураження;
- Супутня патологія та ускладнення;
- Індивідуальна переносність медичних втручань;
- Доступність для хворого діагностичним та лікувальним варіантів;
- Анамнез перебігу захворювання, його тривалість, кількість рецидивів за рік.

### ***Медикаментозна терапія ЗЗК***

Медикаментозне лікування включає призначення протизапальних препаратів (сульфалазин, олсалазин, месалазин), кортикостероїдів (включаючи будесонід), антибіотиків, іммуносупресивних препаратів (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин, такролімус); сучасних біотехнологічних препаратів.

Велика кількість препаратів спеціально створена для безпосередньої доставки лікарського засобу топічно до ураженої ділянки кишечника з метою досягнення місцевого ефекту, з мінімальною системною адсорбцією та токсичністю. Тому при виборі оптимальних препаратів та способів лікування ЗЗК важливо розуміння як анатомічної класифікації ВК та ХК, так механізмів дії препаратів.

Експерти Всесвітньої гастроентерологічної організації рекомендують наступні підходи до лікування хворих на ЗЗК, подані у вигляді таблиці 10.

**Таблиця 10**

**Огляд станів, пов'язаних з перебігом ЗЗК, та медикаментозна терапія, що використовується за рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації**

<b>Особливості перебігу захворювання</b>	<b>Дистальний ВК</b>	<b>Поширений ВК</b>	<b>ХК</b>
Легкий	Ректально або перорально 5-АСК	Місцево або перорально 5-АСК	Сульфасалазин або інші 5-АСК лише при ураженні ободової кишки Метронідазол або ципрофлоксацин при перианальній локалізації БУД при ураженні здухвинно та або висхідної-ободової кишки



Середній	Ректально або перорально 5-АСК Ректально КС	Перорально КС Місцево або перорально 5-АСК АЗА або 5-МП Анти-TNF	Перорально КС АЗА або 6-МП МТС Анти- TNF
Тяжкий	Ректально або перорально 5-АСК Перорально або в-в КС Ректально КС	В-в КС В-в ЦСА або В-в іфліксимаб	Перорально або в-в КС Підшкірно (п-ш) або в-в МТС В-в інфліксимаб або п-ш адалімумаб або п-ш цертолізумаб
Кортикостероїдо-резистентний або залежний	АЗА або 6-МП або переважно анти- TNF або комбінація АЗА-6-МП+анти- TNF	АЗА або 6-МП або переважно анти- TNF або АЗА-6-МП+анти- TNF  Терапія ведолізумабом – друга альтернатива при помірній-тяжкій хворобі	АЗА або 6-МП або переважно анти- TNF або комбінація АЗА-6-МП+анти- TNF  Терапія ведолізумабом – друга альтернатива при помірній-тяжкій хворобі

Поза загостренням	Перорально або ректально 5-АСК	Перорально 5-АСК	АЗА або 6-МП або МТС
	Перорально АЗА або 6-МП	Перорально АЗА або 6-МП	

*Примітка до таблиці 9:*

5-АСК – аміносаліцилова кислота; МП – меркаптопурин, АЗА – азатіоприн, БУД – будесонід, ЦСА – цислоспорин А, КС- кортикостероїд, МТС – метотрексат

Окремо наводимо положення щодо підходів до лікування кожної нозології.

**Загальні положення щодо підходів до лікування ВК (Ulcerative colitis. T.Sipponen// Guidelines, 29.12.2016)**

1. Вибір лікувального підходу ВК обумовлений симптоматикою та протяжністю ураження.
2. Хвороба, обмежена прямою кишкою (проктит) та нижніми відділами сигмоподібної кишки піддається лікуванню препаратами з топічною дією:
  - месалазин (суппозиторії);
  - 5-АСК (5-аміносаліцилова кислота) в клізмах;
  - піна ректальна препаратів гідрокортизону/будесоніду.
3. Коліт помірної виразності:
  - месалазин 1,6г - 4,0г/день або сульфасалазин 3-4 г/день
4. Якщо лікування препаратами 5-АСК не покращує симптоматику у хворих на коліт помірної виразності, до лікування додаються ГК:
  - будесонід 9 г/доба не довше 8 тижнів;

- преднізолон 30-40мг/доба 1-2 тижні з подальшою поступовою відміною дози протягом 4-12 тижнів.
5. Якщо хворий має стероїдозалежний ВК альтернативною терапією підтримуючої дії вважаються препарати тіопуринового ряду (азатиоприн, б-меркаптопурин). При лікуванні цими препаратами необхідно ретельно досліджувати показники крові (загальний аналіз крові) та функціонального стану печінки (АЛТ, ЛФ) на 0-2-4-6-8 тижнях лікування та кожні 3 місяці.
  6. Лікування біологічними препаратами розглядається у разі необхідності повторних курсів лікування ГК у доповнення до терапії тіопуринами (або несприйняття препаратів тіопуринового ряду) та виконується у спеціалізованих лікувальних центрах. Використовуються інгібітори TNF-альфа (інфліксімаб, адаліумаб, голібумаб); інтегринові інгібітори (ведолізумаб).
  7. Лікування тяжкого коліту виконується у спеціалізованих лікувальних центрах з призначенням комплексної терапії відповідно до існуючих рекомендацій.

**Загальні положення стосовно лікування ХК (Crohn`s disease. T.Sipponen// Guidelines, 29.12.2016)**

1. Лікування не сприяєвиліковуванню, проте може знижувати виразність симптоматики та сприяє прогресуванню та профілактиці ускладнень.
2. Вибір лікувальної тактики залежить від локалізації та протяжності ураження, протяжності, тяжкості перебігу та фенотипу захворювання.

При *легкому перебігу* для індукції ремісії використовуються глюкокортикоїди (ГК) (переважно – будесонід при ураженні дистальної частини здухвинної кишки або правих відділів товстої кишки).

В деяких випадках призначається месалазин або сульфасалазин (низька ефективність, не попереджають рецидиви).

3. Медикаментозно-індукована ремісія у хворих на ХК з легким/помірної тяжкості перебігом може досягатися будесонідом з поступовим зниженням доз (початок терапії – зі стартової дози 9г/добу будесоніду або преднізолону - стартової дози 40-60г/добу)
4. Препарати з імуносупресивною дією: азатиоприн або меркаптопурин призначаються для підтримання ремісії; метотрексат - особам з неприйняттям тіопуринів. Біологічні препарати використовуються для індукції та підтримання ремісії при помірному/тяжкому перебігу ХК.
5. Відповідь на лікування має оцінюватися за 3-6 місяців (рекомендується оцінка ступеню запалення СО кишковика аналізом калу на фекальний кальпротектин, ендоскопічні або візуалізаційні (КТ/МРТ-ентероскопія) дослідження)

***Коротка характеристика та історія препаратів,  
які використовуються для лікування ЗЗК***

**5-аміносаліцилати** – сульфасалазин, оральний месалазин, ректальний месалазин, олсалазин – препарати, які доставляють 5-аміносаліцилову кислоту до кишки.

Сульфасалазин – це перший препарат цього класу, створений за комбінацією відомих протизапальних властивостей 5-аміносаліцилатів з антибактеріальними властивостями сульфапіридину. Пізніше сульфасалазин виявився ефективним при лікуванні ВК самостійно. 5-АСК інгібує активність медіаторів запалення (ліпооксигенази, метаболі арахідонової кислоти), дегрануляцію, фагоцитоз нейтрофільних гранулоцитів та має антиоксидантні властивості. В залежності від способу введення вивільнення діючої речовини відбувається в прямій чи ободовій кишці (клизми, свічки, піна), або термінальному відділі тонкої та товстий кишці (таблетки).

Оскільки сульфасалазин викликав часті несприятливі побічні ефекти, пізніше біли синтезовані препарати 5-АСК. Вони мають менший профіль побічних ефектів.

#### 5-АСК та її особливості при лікуванні ВК:

- при поширених формах ВК використовуються таблетовані форми препарату (1,5-6-8,0 г на добу). Дистальні ураження (проктит, проктосигмоїдит) спонукають до ректального введення діючої речовини (свічки, клізми). При лівобічних ураженнях товстої кишки використовується комбіноване призначення топічних препаратів (свічки, клізми) з пероральним прийомом таблетованих форм;
- комбіноване введення 5-АСК є більш ефективним, ніж монотерапія;
- прийом високих доз препаратів використовується 8-12 тижнів з подальшим переходом на підтримуючі дози (1,5-2,0 г на добу);

#### 5-АСК її особливості при лікуванні ХК:

- вважається, що препарати ефективні при ураженнях ободової кишки;
- при активному захворюванні використовуються індивідуально підібрані дози 2,0-8,0 г на добу, для підтримуючої терапії – дози вище 2,0-3,0 г на добу.

#### Кортикостероїди (КС).

Традиційне застосування КС при лікуванні автоімунних захворювань обумовлено швидким та потужним протизапальним впливом усієї групи препаратів. КС високо ефективні та сприяють індукції ремісії у пацієнтів з вперше діагностованою ХК або з єдиним за 12-місячний період загостренням.

*Преднізолон* призначають в дозах 0,5-0,7 мг /кг на добу на 4 тижні з подальшим зниженням дози. Середні стартові дози преднізолону для дорослих складають 40,0-60,0 мг на добу. Зниження дози починають після настання

ремісії на 5,0-10,0 мг/тиждень, далі – на 2,5-5,0 мг/тиждень до повної відміни препарату.

Препарати *будесоніду* сприяють виникненню меншої кількості системних побічних ефектів, ніж стандартні КС, оскільки діють вибірково в кишківнику. Будесонід при лікуванні ВК призначають в дозі 9,0-18,0 мг на добу протягом 8 тижнів з поступовим (протягом 2 тижнів) зниженням дози до 3,0 мг на добу та подальшої відміни препарату.

Спосіб введення препаратів залежить від локалізації та тяжкості захворювання:

- внутрішньовенний - метилпреднізолон, гідрокортизон – при тяжкому перебігу
- пероральний – будесонід, преднізолон, дексаметазон
- ректальний – будесонід - клізми, свічки, піна

На фоні прийому КС та з метою профілактики та моніторингу можливих ускладнень фармакотерапії рекомендується одночасне призначення препаратів кальцію та вітаміну Д, контроль вмісту цукру крові та вимірювання артеріального тиску

**Імуномодулятори / імуносупресори (азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин, такролімус):**

- ефективні, як засоби підтримання ремісії ЗЗК, досягнутої на тлі прийому КС (8);
- перед призначенням тіопуринів необхідне визначення активності тіопуринметилтрансферази (ТПМТ). За наявності зниження активності (дефіциту) препарати необхідно призначати в відповідно нижчих дозах (8);
- якщо вимірювання активності ТПМФ неможливе, необхідно поступово збільшувати дозу тіопурину з 50,0 мг до повної дози під контролем лейкоцитарної формули;

- за умов призначення азатіоприну чи меркаптопурину необхідний контроль кількості лейкоцитів (нейтропенії) (37 ВГО) навіть за умов нормальних показників ТПМТ;
- тіопурини збільшують ризик розвитку лімфоми раку шкіри (8);
- Препарати азатіоприну використовуються в країнах з низькими економічними ресурсами в лікуванні ХК та ВК
- Азатіоприн призначають в дозах 2-2,5 мг-кг-на добу протягом 2-3 років при рефрактерних формах ВК
- Метотрексат
- Використовується в індукції ремісії при ХК (8) та як засіб підтримання ремісії, викликаної КС
- Метотрексат призначають в індивідуально підібраних дозах 1 раз на тиждень тривалістю до 12 місяців
- Додавання метотрексату до будесоніду до традиційних КС повинно розглядатися у випадках, коли хворий не переносить азатіоприн та меркаптопурин
- Рекомендується одночасний прийом фолієвої кислоти
- Циклоспорин – призначають при тяжкому перебігу ВК в-в в дозі 4 мг-кг-на добу протягом 2 тижнів з подальшим переходом на пероральні форми азатіоприну
- Меркаптопурин призначають в-в 1-1,5 мг-кг –на добу
- При ХК має переваги такролімус
- Вміст такролімуса має контролюватися лабораторно (нижній показник - 10-15 нг/л) (12)

### Анти-TNF-агенти

#### Основні преставники:

- Інфліксимаб – хімерні миша-людські моноклональні антитіла до ФНП-альфа. Призначаються внутрішньовенно. Ухвалено затосування для

лікування ВК та ХК з метою індукції ремісії; ХК, який має фістулізуючий перебіг

- Адалімумаб – рекомбінантні людські моноклональні антитіла проти ФНП-альфа, пептидна послідовність яких ідентична такій IgG1 людини. Спосіб введення – підшкірно кожні 2 тижні. Можуть застосовуватися у хворих які не відповідають на призначення інфліксимабу
- Цертолізумаб – гуманізований інгібітор ФНП-альфа з високою специфічністю до ФНП-альфа людини. Спосіб введення – кожні 4 тижні підшкірно

#### Особливості застосування анти-ТНФ-агентів:

- Можуть слугувати терапією першої лінії для хворих з агресивним перебігом та перианальною локалізацією ХК
- Інфліксимаб, адалімумаб та цертолізумаб були ухвалені FDA для лікування помірної та тяжкої ХК, коли не спостерігається адекватної відповіді на стандартну терапію
- Інфліксимаб, адалімумаб та цертолізумаб ефективні у підтриманні ремісії при ХК, яка викликана анти-TNF-агентами (13)
- Інфліксимаб (ІФМ) визначений «препаратом спасіння» при рефрактерному до КС ВК.
- Лікування ІФМ знижує кількість госпіталізацій та хірургічних втручань у хворих на ЗЗК, знижує витрати, пов'язані з захворюванням (14)
- Лікування анти-TNF-агентами значно підвищує ризик опортуністичних інфекцій у порівнянні з плацебо (15)

#### Антагоністи молекул адгезії – ведолізумаб

- Ведолізумаб – гуманізовані моноклональні антитіла, які зв'язуються з білками клітинної мембрани, відповідальними за міграцію лейкоцитів до СО кишки, зменшуючи таким чином запальний процес



- Ведолізумаб ухвалений для лікування ВК та ХК з метою індукції та підтримання ремісії. На відміну від попередніх препаратів має невелику кількість побічних ефектів та відомого ризику розвитку новоутворень

### **Антибіотики**

- Метронідазол та ципрофлоксацин, - антибіотики, що найбільш часто використовуються для лікування ЗЗК та їх ускладнень
- При ВК:
  - Ципрофлоксацин; метронідазол в стандартних дозах
- При ХК – при перианальних ураженнях, для профілактики післяопераційних рецидивів
  - Метронідазол по 10-12 мг-кг на добу
  - Ципрофлоксацин 1 г на добу або їх комбінація

*До препаратів та заходів з симптоматичною дією, які використовуються для лікування хворих на ЗЗК належать:*

- Лоперамід та антидіарейні препарати (не рекомендується призначати при тяжкому перебізі та загрозі токсичної дилатації кишки);
- Харчові добавки для хворих з мальнутрицією – збагачені білком
- Призначення вітаміну В12, Д (хворим, які приймають тіопурини), вітаміну Д та кальцію – хворим, які застосовують КС
- Стандартні мультивітамінні комплекси
- Призначення препаратів заліза хворим на залізодефіцитну анемію. За умов поганої переносності пероральних форм заліза хворим на ЗЗК рекомендується призначення заліза парентерально (або щотижневе в-м введення або дозоване в-в введення).

### **Критерії ефективності лікування ЗЗК:**

зменшення симптоматики та досягнення клініко-лабораторно-ендоскопічної ремісії

Оцінка ефективності лікування повинна здійснюватися на:

- 14-21 день для аміносаліцилатів
- 7-21 день для кортикостероїдів
- 2-3 місяць – для азатіоприну

### **Хірургічне лікування ЗЗК**

Показаннями до невідкладного хірургічного втручання при ХК є (16):

- Кишкова перфорація, перитоніт
- Абсцеси
- Великі кишкові кровотечі
- Перианальні абсцеси

### **ХК**

- 70-75% хворих на ХК вимагають хірургічного лікування за неефективності медикаментозної терапії або для корекції ускладнень
- Хірургічними підходами є:
  - Дренування абсцесів
  - Стриктуропластика
  - Ілеоцекальний або ілеоколоніальний анастомоз
  - Сегментарна резекція
  - За наявності перианальної фістули – накладання термінової коло-ілеостоми

*Ендоскопічне лікування ХК використовується при лікуванні стриктур*

### **ВК**

- 20-25% хворих на ВК потребують хірургічного лікування внаслідок неефективності медикаментозної терапії або для корекції ускладнень

- ВК, рефракторний до медикаментозної терапії, повинен розглядатись , як показання до хірургічного лікування (панпроктоколектомії) з формуванням ілеоанального анастомозу.
- Абсолютними показаннями до хірургічних втручань у хворих на ВК є:
  - Абсолютні показання: перфорація, непрохідність кишкового, токсична дилатація кишки, абсцес, кровотеча, тяжка дисплазія або рак товстої кишки
  - Відносні показання: неефективність медикаментозної терапії (інтенсивна терапія з в-в введенням КС та препаратів з імуносепресорною дією) при блискавичному перерізі та край тяжких випадках протягом 5-7 днів; нориці, легка дисплазія.
- Найпоширенішими хірургічними підходами є:
  - Повна протоколектомія з накладанням ілеостоми
  - Ілеоанальний резервуар
  - Сегментарна резекція - при локалізованих утвореннях в похилих хворих або у пацієнтів з великою кількістю супутніх захворювань

## **Вимоги щодо спостереження за хворими на ЗЗК**

*Хворим на ВК необхідний ендоскопічний та лабораторний моніторинг.*

Ендоскопічний:

- Визначення активності та протяжності ураження (колоноскопія за потребою) в кожному окремому випадку кожні 1-5 років
- У зв'язку з підвищеним ризиком колоректального раку у хворих на ВК колоноскопія показана хворим на ВК - при тотальному уволіканні товстої кишки - кожні 8 років, при лівобічних ураженнях - кожні 10 років після початку захворювання
- Виявлення дисплазії високого або повторно - середнього-ступенів є показанням для хірургічного лікування.

Лабораторний моніторинг проводиться для:

- Оцінки клінічної активності захворювання: ЗАК, СРП, фекальний кальпротектин
- Моніторингу медикаментозного лікування: ЗАК з тромбоцитами (вміст нейтрофілів на тлі лікування азатіоприном), АЛТ, ЛФ, креатинін (на тлі лікування 5-АСК).

*Хворі на ХК з ураженнями товстої кишки повинні піддаватися регулярному спостереженню (ендоскопічному обстеженню) у зв'язку з підвищеним ризиком колоректального раку на тлі хронічного запалення (16).*

## ПРОГНОЗ

ЗЗК мають хронічний перебіг та схильні до рецидивування та виникнення великої кількості ускладнень. Це вимагає від лікарів постійного спостереження за пацієнтами з метою корекції лікування та своєчасного виявлення й лікування ускладнень. Смертність хворих пов'язана з ускладненнями та хірургічними втручаннями з приводу останніх.

ВК – повного одужання без радикального хірургічного лікування (колектомії) не виникає, хоча прогноз для більшості хворих на ВК за умов ефективності сучасних медикаментозних препаратів вважається сприятливим. При гострому перебізі на тлі адекватної фармакотерапії ремісія спостерігається приблизно в 80-90% випадків. При хронічному перебізі прогноз ВК неоднозначний. В 75% хворих захворювання супроводжується безперервними загостреннями. Рак товстої кишки у хворих на ВК виникає на 20 років раніше, ніж в загальній популяції.

ХК будь-якої локалізації характеризується хронізацією процесу. Повного одужання не спостерігається. Можлива індукція ремісії за умов адекватної фармакотерапії та її переносності. Для хворих на ХК з легкою та помірною тяжкістю перебігу на тлі ефективної медикаментозної терапії прогноз сприятливий. До факторів поганого прогнозу належать: ранній початок захворювання у віці до 25 років, тривалість періоду з моменту появи перших симптомів більше 5 років, тривалість періоду з моменту останнього рецидиву менше 6 місяців, ураження товстої кишки.

## Ситуаційні завдання з еталонами правильних відповідей

### Задача 1

До гастроентеролога звернулася дівчина 18 років зі скаргами на часті неоформлені випорожнення 5-7 разів на день, у тому числі і вночі, наявність крові у випорожненнях. Вважає, що хворіє близько місяця, коли спочатку виявила послаблення стулу, а 2 тижні тому – виділення червоної крові з прямої кишки. Також відзначає імперативні поклики до випорожнення, є тенезми. Змін апетиту не було, однак за час хвороби пацієнтка схудла на 2 кг.

До цього вважала себе абсолютно здоровою, медичних препаратів (у тому числі, антибіотиків) не приймає. Протягом останнього року не подорожувала. Наявність шкідливих звичок заперечує. Сімейний анамнез необтяжений.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра блідо-рожева, чиста. Температура тіла у пахвовій ямці – 37,2 °С. Серцебиття ритмічне, тони дещо приглушені. ЧСС – 88/хв. Пульс задовільних характеристик, 88/хв. АТ – 110/60 мм рт ст. Над легенями вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні. ЧДР – 17/хв. Живіт пальпаторно м'який, болісний при пальпації в лівій здухвинній ділянці. Симптоми подразнення очеревини негативні. Випорожнення – неоформлені, з включенням червоної крові. Діурез задовільний. Периферичні набряки відсутні.

В загальному аналізі крові виявлено збільшення ШОЕ до 20 мм/год, рівень гемоглобіну – 105 г/л. При фіброколоноскопії виявлено дифузна гіперемія сигмоподібної кишки, у біоптатах – ознаки запальної, переважно лімфоцитарної, інфільтрації слизової оболонки сигмоподібної кишки.

***Яке потенційне ускладнення основного захворювання у даному випадку вимагає регулярних оглядів?***

- А. Перианальна нориця
- В. Токсичний мегаколон

С. Колоректальний рак

Д. Увеїт

***Правильна відповідь: С***

***Пояснення:***

Із високою вірогідністю у пацієнти має місце: Неспецифічний виразковий коліт, середнього ступеня тяжкості, враховуючи частоту випорожнень, температуру тіла, частоту серцевих скорочень, результати лабораторних аналізів. «Золотим стандартом» діагностики є ендоскопічне обстеження із морфологічним дослідженням біоптатів.

Ускладнення НВК поділяють на кишкові та позакишкові. Кишкові ускладнення включають токсичну дилатацію кишки (токсичний мегаколон), перфорацію, кровотечі, стенози, псевдополіпоз, рак товстої кишки. До позакишкових – прояви захворювання шкіри, слизових оболонок, очей, суглобів, печінки та жовчовидільних шляхів, дихальної системи тощо.

Одним із найбільш грізних ускладнень є рак товстої кишки, який у хворих на НВК виникає значно частіше, ніж в популяції. Тому для своєчасного виявлення дисплазії слизової оболонки і раку необхідне проведення повторних колоноскопій з множинними біопсіями.

*Варіант А (перианальна норичя):* Формування перианальної норичі є достатньо частим ускладненням хвороби Крона, у даному ж випадку клінічна картина та результати інструментальних методів обстеження вказують на наявність НВК.

*Варіант В (токсичний мегаколон):* Токсична дилатація товстої кишки – тяжке кишкове ускладнення НВК, яке пов'язане із гострим порушенням тонуусу товстої кишки і її патологічним розширенням більше 6 см та супроводжується симптомами загальної інтоксикації. Це ускладнення може бути потенційно

летальним. Однак попередити його розвиток за допомогою повторних обстежень не можливо.

*Варіант D (увеїт):* Увеїт – запалення судинної оболонки ока, яке є одним із найбільш поширених ускладнень з-боку ока при запальних захворюваннях кишковика. Однак проведення регулярних оглядів це ускладнення не потребує.



## Задача 2

В стаціонар каретою швидкої медичної допомоги доставлений чоловік 28 років зі скаргами на наявність крові у випорожненнях, нудоту, зниження апетиту, наявність періодичних болей внизу живота. Самопочуття різко погіршилось напередодні, однак вже 4 місяці помічав болі при дефекації, періодичну появу крові у випорожненнях, наростання загальної слабкості. Попередньо до лікаря не звертався, самостійно не лікувався.

Медичних препаратів (у тому числі, антибіотиків) протягом останнього року не приймав. Не подорожував останні 3 роки. Наявність шкідливих звичок заперечує. Сімейний анамнез необтяжений.

На момент огляду загальний стан тяжкий. В свідомості. Шкірні покриви бліді, чисті. Температура тіла у пахвовій ямці – 38,6 °С. Серцебиття ритмічне, тони приглушені. ЧСС – 125/хв. Пульс слабкого наповнення, 125/хв. АТ – 90/40 мм рт ст. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні. ЧДР – 19/хв. Живіт здутий, дифузно болісний при пальпації. Аускультативно виявляється ослаблення кишкової перистальтики. При ректальному огляді визначається виражена болючість, на рукавичці залишилися сліди крові та слизу.

В загальному аналізі крові виявлено зниження гемоглобіну – 97 г/л; лейкоцитоз –  $27,4 \times 10^9$  /л; тромбоцити –  $389 \times 10^9$  /л; збільшення ШОЕ до 52 мм/год.

З метою стабілізації стану пацієнта розпочато внутрішньовенну інфузію сольових розчинів.

***Яким має бути наступний крок у веденні пацієнта?***

- A. Призначення барієвої клізми
- B. Виконання рентенографії органів черевної порожнини
- C. Екстрена колектомія
- D. Фіброколоноскопія з біопсією
- E. Призначення опіоїдних анальгетиків

***Правильна відповідь: B***

***Пояснення:***

Із високою вірогідністю можна стверджувати, що у даному випадку основне захворювання – неспецифічний виразковий коліт, ускладнення – розвиток токсичного мегаколону. На користь цього свідчить 4-місячний анамнез захворювання із наступним різким вираженим погіршенням стану – посилення симптомів, розвиток тахікардії, гіпотензії, гарячка, виражений лейкоцитоз.

Діагноз токсичного мегаколону встановлюється за наявності не менше трьох із наступних ознак – гарячка  $> 38^{\circ} \text{C}$ ; ЧСС  $> 120/\text{хв}$ ; нейтрофільний лейкоцитоз  $> 10,5 \times 10^9 /\text{л}$ ; анемія; як мінімум одної із наступних ознак – зниження ОЦК, зміни свідомості, розвиток гіпотензії, порушення електролітного балансу; та обов'язкового рентгенологічного підтвердження. Таким чином, зважаючи на відповідність клінічної картини, наступним необхідним кроком є виконання рентгенографії органів черевної порожнини.

*Варіант А (призначення барієвої клізми):* Виконання барієвої клізми є протипоказане при підозрі на розвиток токсичного мегаколону через ризик перфорації товстої кишки.

*Варіант С (екстрена колектомія):* Субтотальна колектомія з кінцевою ілеостомією має бути рекомендована у якості лікування при підтвердженому токсичному мегаколоні за умову відсутності ефекту від консервативної терапії.

*Варіант D (фіброколоноскопія з біопсією):* Фіброколоноскопія з біопсією є «золотим» стандартом діагностики НВК, однак при підозрі на токсичну дилатація кишки проводити її не слід, у зв'язку із високим ризиком перфорації.

*Варіант E (призначення опіоїдних анальгетиків):* У даному випадку призначення опіоїдних анальгетиків може призвести до розвитку протимоторного ефекту, що в подальшому підвищує ризик перфорації, а тому не можуть бути рекомендовані у якості препаратів вибору.

### Задача 3

До гастроентеролога звернулась жінка 25 років зі скаргами на часті неоформлені випорожнення 5-6 разів на день, болі у правому нижньому квадранті живота (особливо після їжі), схуднення на 7 кг, наявність болісності обох колінних суглобів.

За власною оцінкою пацієнтки, хворіє протягом 6 тижнів. До цього вважала себе здоровою, медичних препаратів (у тому числі, антибіотиків) не приймала. Протягом останнього року не подорожувала. Не вживає алкоголь та наркотики. Палить останні 5 років, щодня викурює близько 1 пачки цигарок. Сімейний анамнез необтяжений.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра блідо-рожева, не змінена над суглобами, чиста. Температура тіла у пахвовій ямці – 37,2 °С. Серцебиття ритмічне, тони дещо приглушені. ЧСС – 82/хв. Пульс задовільних характеристик, 82/хв. АТ – 110/70 мм рт ст. Над легенями вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні. ЧДР – 18/хв. Живіт пальпаторно м'який, болісний при пальпації в правій здухвинній ділянці – пальпується чутливе утворення розміром 4-5 см. Симптоми подразнення очеревини негативні. Випорожнення – неоформлені, без домішок. Діурез задовільний. Суглоби – без особливостей. Периферичні набряки відсутні.

В загальному аналізі крові виявлено збільшення ШОЕ до 20 мм/год, рівень гемоглобіну – 112 г/л. Аналіз калу на наявність людського гемоглобіну негативний. Рентгенологічно виявляється значне звуження просвіту клубової кишки довжиною 10 см і відділенням петель кишківника навколо.

Діагностовано хворобу Крона.

*Яким має бути початкове лікування, враховуючи діагноз та особливості перебігу захворювання у даної пацієнтки?*

- А. Призначення азатіоприну 2,5 мг/кг/добу
- В. Курс метронідазолу
- С. Преднізолон 40 мг/добу

## D. Інфліксимаб

***Правильна відповідь: С***

***Пояснення:***

У даному випадку клінічна картина відповідає захворюванню середнього ступеня тяжкості. Відповідно до сучасних рекомендацій, першою лінією лікування в випадку хвороби Крона середнього та важкого ступеня є преднізолон 40-60 мг/добу до зменшення симптомів захворювання та відновлення маси тіла – в середньому – 7-28 днів (рівень А, American College of Gastroenterology).

*Варіант А (призначення азатиоприну 2,5 мг/кг/добу):* Азатиоприн є ефективним препаратом вибору для підтримки ремісії після курсу преднізолону.

*Варіант В (курс метронідазолу):* Метронідазол може розглядатися як препарат вибору при відсутності ефекту від призначення сульфасалазину при лікуванні хвороби Крона легкого та середнього ступеня тяжкості. Однак у даному випадку вибір його у якості препарату першої лінії є необґрунтованим.

*Варіант D (інфліксимаб):* Монотерапія інфліксимабом може призначатися при хворобі Крона середнього ступеня тяжкості у випадку неефективності кортикостероїдів та/або азатиоприну. Інфліксимаб є препаратом вибору у випадках наявності протипоказань до проведення лікування стероїдами.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. ACG Clinical guideline: Management of Crohn's disease in adults  
G.R.Lichtenstein, E.V.Loftus, K.I.Isaacs et al. //Am.J.Gastroenterol.2018; 113.  
P.4841-517
2. M. L. Seinen, D. P Asseldonk, C.J. Mulder et al. Dosing 6-Thioguanine in  
Inflammatory Bowel Disease: Expert-Based Guidelines for Daily Practice// J  
Gastrointestin Liver Dis. - Sept., 2010.- Vol.19.- No 3.-P. 291-294
3. Stephen C.Hauser. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board  
Review (Fourth Edition).
4. Mayo Clinic Internal Medicine Review 2006-2007 (Seventh edition)
5. The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review (4<sup>th</sup> Edition) Certification  
and Recertification
6. The Cleveland Clinic Foundation Intensive Review of Internal Medicine (5<sup>th</sup>  
edition)
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al.  
Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel  
disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1314–21.
8. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis  
and Management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis 2010;16:112–124
9. Степанов Ю.М., Бойко Т.Й. Хвороба Крона: сучасні підходи до  
діагностики та лікування.-2014.-132 с.
10. Заболевания кишечника: (руководство для врачей)/(под ред.  
А.Э.Дорофеева, Т.Д.Звягинцевой, Н.В..Харченко ).-Горловка: ПП  
«Видавництво Ліхтар», 2010-532 с.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої)  
та третинної (високоспеціалізованої медичної допомоги). Запальні

захворювання кишечника (Хвороба Крона, Виразковий коліт),  
Міністерство Охорони Здоров'я , 2015

12. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–62
13. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464–78.e1–5.
14. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2098–110.
15. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268–76.
16. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents>

## РЕКОМЕНДОВАНИ ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/ulcerative-colitis-management-pdf-35109695126725>
2. [http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd\\_2011.pdf](http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/ibd/ibd_2011.pdf)
3. <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
4. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg166/resources/ulcerative-colitis-management-pdf-35109695126725>
5. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents>