

Неспецифический язвенный колит

Р. А. АБДУЛЛАХОВ, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии КГМУ.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями слизистой оболочки толстой кишки.

Распространенность в мире — 50-230 случаев на 100000 населения. Распространенность в целом по России неизвестна. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но основной пик заболеваемости приходится на 20-40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой.

Классификация. Формы НЯК выделяются:

По клиническому течению:

- Молниеносная;
- Острая;
- Хроническая:
 - а) рецидивирующая,
 - б) непрерывная.

По локализации:

- Дистальный колит (проктит, проктосигмоидит);
- Левосторонний колит;
- Тотальный колит.

По тяжести клинических проявлений:

- Легкое течение;
- Средней тяжести;
- Тяжелое течение.

По степени поражения слизистой оболочки кишки:

- 1-я степень — минимальная;
- 2-я степень — умеренная;
- 3-я степень — резко выраженная.

Этиология и патогенез. Этиология неизвестна. В патогенезе имеют значение изменения иммунологической реактивности, дисбиотические сдвиги, аллергические реакции, генетические факторы, нервно-психические нарушения.

Существует генетическая предрасположенность к НЯК (семейные случаи язвенного колита). Среди ближайших родственников НЯК встречается в 15 раз чаще, чем в общей популяции. Имеются данные о связи НЯК с антигеном DR2 и B27 комплекса гистосовместимости HLA.

Патологическая анатомия. Морфологически определяется воспаление различных отделов толстой кишки. При умеренном воспалении процесс захватывает слизистую оболочку, и лишь при тяжелых формах НЯК воспаление распространяется на глубокие слои кишечной стенки. Слизистая оболочка гипертрофирована, отечна, изъязвлена. Язвы округлой формы, их размеры различны. Микроскопические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки плазматическими клетками, эозинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами.

Клиника. В клинической картине выделяются 3 ведущих синдрома: болевой, нарушения стула и геморрагический. Начало заболевания может быть постепенным или острым.

НЯК, начинающийся постепенно, обычно клинически проявляется только ректальным кровотечением. В выраженной стадии кровотечения являются ведущим симптомом. Кровотечения чаще возникают из мелких язв толстой кишки. Заболевание сопровождается значительным кровотечением, если воспали-

тельный процесс распространяется в проксимальном направлении на большую часть толстой кишки.

Боли наблюдаются у 2/3 больных, имеют ноющий характер. Их локализация зависит от протяженности патологического процесса (чаще в левой половине толстой кишки). У многих больных отмечается нарастание интенсивности болей через 30-90 минут после еды. По мере развития заболевания (развитие сужений, укорочение толстой кишки) теряется связь между приемами пищи и болями в животе (т.е. угасает гастроколический рефлекс, при котором вслед за приемом пищи возникает усиленная перистальтика кишечника). Неприятные субъективные ощущения в прямой кишке в сочетании с недостаточным опорожнением кишечника.

Нарушение стула: у большинства больных наблюдается учащение стула (в тяжелых случаях до 20 раз в сутки). Часто при позыве на стул выделяется только кровянистая слизь. В начальном периоде заболевания, протекающего в форме проктосигмоидита, может встречаться запор, в основном из-за спазма сигмовидной кишки.

В зависимости от протяженности поражения толстой кишки, тяжести атаки колита присоединяются симптомы системного заболевания: анорексия, тошнота и рвота, слабость, снижение массы тела, лихорадка, анемия.

Особенно тяжело протекает молниеносная форма НЯК. Она почти всегда характеризуется тотальным поражением толстой кишки и развитием серьезных осложнений (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация) и в большинстве случаев требует срочного хирургического вмешательства. Заболевание начинается бурно, и в течение 1-2 дней разворачивается выраженная клиническая картина.

Оценка тяжести НЯК

Признаки	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула	Не превышает 4 раз в сутки	5-6 раз в сутки	Более 6 раз в сутки
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выражено
Температура	нормальная	субфебрильная	37,8 °С и более в течение двух дней из четырех
Частота пульса	нормальная	До 90 в мин.	Более 90 в мин.
Гемоглобин	Более 111 г/л	105-111 г/л	Менее 105 г/л
СОЭ	Менее 26 мм/ч	26-30 мм/ч	Более 30 мм/ч

Диагностика. При рентгенологическом исследовании выявляется типичная картина сглаженности или отсутствия гаустр (синдром «водопроводной трубы») — рис. 1.

При колоноскопии: отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, гиперемия и отек слизистой, наличие контактной кровоточивости и/или эрозий и язв (рис. 2).

Для установления тяжести процесса имеют значение лабораторные методы исследования. Вследствие длительной диареи развивается гипонатриемия и гипохлоремия. Прогрессирует уменьшение массы тела, развивается гипоальбуминемия. При тяжелых формах

Продолжение на 32-й стр. ... ↗

Неспецифический язвенный колит

Продолжение. Начало на 31-й стр.

Рисунок 1

Рентгенологическая картина при НЯК

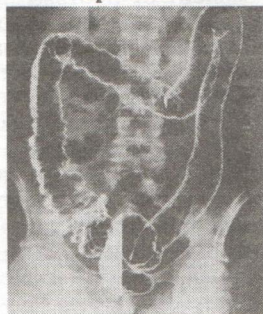


Рисунок 2

Эндоскопическая картина при НЯК (легкая, средней тяжести, тяжелая степень поражения кишечника)



заболевания повышается СОЭ, редко выявляется лейкоцитоз. Часто отмечается анемия.

Осложнения НЯК подразделяются на:

— Местные: перфорация, профузное кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки, стриктуры, раковое перерождение.

— Общие (системные): реактивный артрит, стоматит, анкилозирующий спондилоартрит, гепатит.

Лечение

Диета. Назначаются различные варианты диеты, замедляющей кишечный транзит (4, 4а, 4б), богатой белком, с ограничением жиров. При молниеносном течении необходимо парентеральное питание.

Целями лекарственной терапии НЯК являются уменьшение выраженности клинических проявлений за счет снижения активности воспалительного процесса в кишечнике, улучшение качества жизни больного, предотвращение возникновения рецидивов.

Медикаментозная терапия. В настоящее время в распоряжении врача имеется достаточно большой арсенал лекарственных средств, эффективных в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Выбор лекарственных средств и метода лечения зависит от следующих характеристик заболевания у конкретного больного:

1. Распространенность (локализация) патологического процесса в кишечнике.
2. Степень тяжести обострения (легкая, средняя, тяжелая), которая не всегда коррелирует с распространенностью воспалительного процесса.
3. Эффективность использованных ранее лекарственных средств (при предыдущем обострении и до начала назначаемой терапии).
4. Наличие осложнений.

Базисными в лечении НЯК являются 3 группы препаратов:

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин).
- Глюкокортикоиды.
- Иммуносупрессоры.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)

До появления препаратов месалазина препаратом выбора в лечении больных НЯК был сульфасалазин, введенный в клиническую практику в начале 40-х го-

дов. После попадания в толстый кишечник около 75% сульфасалазина под действием бактериальных азоредуктаз подвергается расщеплению на два компонента — 5-аминосалициловую кислоту и сульфонамидный компонент сульфациридин. В конце 70-х-начале 80-х годов было доказано, что сульфациридин не обладает собственной противовоспалительной активностью, при этом весь спектр побочных явлений сульфасалазина связан именно с этим компонентом препарата. Частота побочных эффектов при применении сульфасалазина (тошнота, рвота, зуд, головокружение, головная боль, аллергические реакции и др.) достигает, по некоторым данным, 55%, составляя в среднем 20-25%. Серьезные побочные эффекты (агранулоцитоз, лейкопения, импотенция) при применении сульфасалазина наблюдаются у 12-15% пациентов. После того как было установлено, что единственным активным противовоспалительным компонентом сульфасалазина является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), дальнейшие перспективы в разработке эффективного препарата для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника были связаны именно с ней.

Препараты «чистой» 5-АСК представлены 3 группами фармакологических агентов. К первой из них относится месалазин (Салофальк, Пентаса, Месакол), в котором 5-АСК заключена в различные по химическому составу оболочки, постепенно растворяющиеся в ЖКТ. В другом препарате 5-АСК — олсалазине — 2 молекулы 5-АСК соединены азосвязью, разрушение которой происходит под действием микроорганизмов толстого кишечника. Препараты третьей группы состоят из 5-АСК и инертного неадсорбируемого проводника: высвобождение 5-АСК также происходит под действием микрофлоры кишечника. Тем не менее, несмотря на существование целого ряда препаратов 5-АСК, основу медикаментозной терапии НЯК составляют препараты месалазина.

Что касается механизма действия препаратов 5-АСК, то большинство исследований посвящено изучению влияния этих препаратов на метаболизм арахидоновой кислоты и подавление активности циклооксигеназы. Однако, учитывая, что НПВП, в основе действия которых лежит ингибирование ЦОГ, не оказывают влияния на течение воспалительного процес-

...→

са в кишечнике, этот механизм вряд ли можно считать ведущим. В то же время показано, что и сульфасалазин, и препараты чистой 5-АСК повышают местную концентрацию простагландинов, которые, как известно, оказывают цитопротективное действие. Среди других возможных механизмов действия отмечают влияние 5-АСК на продукцию иммуноглобулинов, интерферонов, провоспалительных цитокинов, подавление активности свободных радикалов кислорода, уменьшение повышенной клеточной проницаемости и другие.

В настоящее время препараты месалазина выпускаются в виде 3 лекарственных форм: таблеток, свечей и микроклизм.

Местное применение препаратов 5-АСК. Местное лечение показано в случае дистального колита (проктит, проктосигмоидит или левосторонний колит) и в составе комбинированной терапии распространенных колитов (учитывая, что воспалительный процесс при НЯК всегда затрагивает дистальные отделы кишечника).

Клинический эффект при ректальном способе введения лекарственных препаратов почти всегда выше, чем при оральном приеме. Пена распределяется в прямой и сигмовидной кишке, а свеча — только в прямой кишке. При введении 5-АСК в клизме 20-30% общей дозы всасывается и оказывает системное действие, большинство же препарата оказывает местное действие. Таким образом, можно говорить о местных эффектах препарата, как в случае орального приема, так и ректального введения.

Салофальк в клизмах по 4 г (60 мл) применяется для лечения левосторонних форм язвенного колита. Клизмы, содержащие 2 г салофалька (30 мл), назначают при легких и среднетяжелых формах язвенного колита, особенно в тех случаях, когда поражение ограничено прямой и сигмовидной кишкой. Содержимое клизмы вводят ежедневно вечером перед сном (клизмы по 60 мл (4 г) можно применять в 2 приема: 2-я порция клизмы при этом вводится после опорожнения кишечника от 1-й, либо — на следующий день утром).

Замечено, что при местном применении 5-АСК нет дозозависимого эффекта; эффективность терапии связана, скорее, с длительностью лечения. При сравнении различных вариантов лечения дистального колита оказалось, что эффективность месалазина при применении в виде клизм выше по сравнению с кортикостероидами в клизмах и оральным приемом месалазина.

Интересно то, что применение клизм с 5-АСК дает достоверный терапевтический эффект даже при лечении больных, резистентных к предшествующему пероральному лечению сульфасалазином, системными и местно-действующими кортикостероидами.

Пероральный прием препаратов 5-АСК. При легких и среднетяжелых формах средняя доза сульфасалазина составляет 4-8 г/сутки, месалазина — 2-4 г/сутки. При пероральном приеме месалазина отмечен дозозависимый эффект; это позволяет при необходимости увеличивать дозу препарата до 5 г/сут, что эквивалентно 12 г сульфасалазина. После достижения эффекта рекомендуется постепенное снижение дозы препарата. Исследования показывают, что высокие дозы месалазина, применяемые в фазу обострения, практически эквивалентны по эффективности глюкокортикоидам. Однако высокие дозы препаратов 5-АСК рекомендуется использовать не более 8-12 недель.

Прием месалазина предпочтительнее по сравнению с сульфасалазином ввиду меньшего количества побочных эффектов (особенно при длительном приеме).

Глюкокортикостероиды

Возможно системное (per os и в/в) и местное (клизмы) применение глюкокортикоидных препаратов.

Учитывая, что в физиологических условиях уровень кортизола в плазме оказывается наиболее высоким в период с 6 до 8 ч утра, большую дозу глюкокортикоидов рекомендуется принимать в утренние часы. Причем, утренний пероральный прием в дозе 40 мг сопоставим по эффективности с 4-кратным приемом в течение дня отдельных доз по 10 мг. В случаях заболевания, рефрактерных к гормональной терапии, может оказаться эффективным разделение суточной дозы на более высокую утреннюю (2/3 суточной дозы) и более низкую вечернюю (1/3 суточной дозы).

Гидрокортизон применяется ректально (в микроклизмах) или внутривенно. При язвенном проктите или проктосигмоидите эффективно назначение гидрокортизона в микроклизмах по 125 мг 1-2 раза в день. В тяжелых случаях используют парентеральное введение гидрокортизона в суточных дозах 300-500 мг. Одна из рекомендованных схем предусматривает внутривенное введение гидрокортизона по 125 мг каждые 6-8 часов (при начальной дозе 250 мг) в течение 5-7 дней.

Пероральный прием преднизолона начинают с высоких доз в 30-40 мг (при необходимости до 50-60 мг) в сутки (до достижения ремиссии, обычно от 2 недель до 1 месяца) с постепенным снижением до 5 мг и последующей отменой на фоне терапии препаратами месалазина.

Внутривенное применение ГКС в течение 5 дней приводит к достижению клинической ремиссии у 55-60% больных с тяжелым обострением язвенного колита. Частота ремиссии возрастает при продолжении в/в терапии ГКС.

Существует мнение о том, что если парентеральное применение ГКС в течение 8-10 дней не приводит к достижению клинической ремиссии, рекомендуется ставить вопрос о целесообразности хирургического лечения.

В последнее время большое внимание уделяется глюкокортикоидам нового поколения (флутиказона пропионат, беклометазона дипропионат, будесонид), местная активность которых значительно выше, чем у метилпреднизолона. Кроме этого, в результате быстрого метаболизма при первом прохождении через печень выраженность их побочных эффектов, обусловленных системным действием, существенно ниже, чем у стандартно используемых в практике гормонов. Наиболее изученным среди них является будесонид. Так, средство к ГКС-рецепторам у будесонида в 195 раз выше, чем у метилпреднизолона. Только 2% от принятой дозы препарата циркулирует в системном кровотоке, более 95% препарата связывается с тканями. В настоящее время эффективной для лечения НЯК считается доза будесонида 9 мг в сутки.

Местная терапия глюкокортикоидами. По данным литературы, при ректальном способе применения всасывается до 25% вводимой дозы гормонов. Значит, в случае местного применения глюкокортикоиды способны оказывать как системное действие на организм, так и местное влияние на слизистую оболочку кишечника.

Эффективность местной глюкокортикоидной терапии зависит от глубины проникновения препарата и от длительности нахождения его в просвете кишечника. В проведенных исследованиях было показано, что при введении ГКС в виде клизм препарат попадает в

Окончание на 34-й стр.

... ↗

Неспецифический язвенный колит

Окончание. Начало на 31-й стр.

сигмовидную кишку и достигает дистальных отделов нисходящей ободочной кишки, а при благоприятных условиях — селезеночного угла. Глубина проникновения препарата зависит и от объема клизмы. Однако при использовании клизм большого объема пациенты зачастую оказываются не в состоянии удерживать их в течение длительного времени. Введение ГКС в виде ректальной пены способствует задержке препарата в кишечнике и дает возможность, таким образом, уменьшить дозу вводимого препарата.

Короткие курсы ректально вводимых ГК (преднизолон 20-40 мг/сут., гидрокортизон 100-250 мг/сут. и др.) эффективны в лечении дистального язвенного колита любой тяжести, однако их не рекомендуется использовать непрерывно из-за возможности развития побочных явлений.

Местно-действующие ГКС (например, будесонид) дают клиническое улучшение у 70% больных с дистальным колитом. Причем, показано, что клизмы, содержащие 2 мг будесонида, оказывают такое же положительное влияние на клиническую и эндоскопическую картину заболевания, как и клизмы, содержащие 4 г 5-АСК.

Поддерживающая терапия и поддержание ремиссии

Частота рецидивов обострений язвенного колита после прекращения пероральной терапии или местного лечения сульфасалазином или препаратами чистой 5-АСК достигает в течение 1 года 74%. Еще выше частота рецидивирования после прекращения местного лечения у больных дистальным колитом.

Достоверно показано, что глюкокортикоиды не предотвращают рецидивирование язвенного колита.

Эффективность препаратов 5-АСК в профилактике рецидивов считается однозначно доказанной. Прием 2 г сульфасалазина в сутки считается наиболее эффективным для профилактики рецидивов заболевания. Что касается препаратов чистой 5-АСК, показано, что дозы в диапазоне 0,75-4 г в сутки одинаково эффективны в отношении поддержания ремиссии. В настоящее время больным НЯК рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию препаратами 5-АСК по возможности более низкими дозами сульфасалазина (2 г в сутки) или 5-АСК (1-1,5 г в сутки).

Клизмы и препараты внутрь могут одинаково успешно использоваться для продления ремиссии. Так, в случае дистального поражения можно ограничиться препаратами 5-АСК для местного применения. Например, для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно достаточным оказывается применение свечей салофалька по 250 мг 3 раза в день. Длительный прием (до 2 лет) поддерживающей дозы месалазина, как правило, обеспечивает поддержание стойкой ремиссии. Было показано, что у больных с сохраняющейся в течение года ремиссией на фоне приема препарата рецидивирование наступает в 55% случаев при переводе на плацебо в течение последующих 6 месяцев. При продолжении поддерживающей терапии частота рецидивирования за тот же период составляет всего 12%. Кроме того, регулярный прием месалазина снижает риск развития колоректальной карциномы, которая встре-

чается достоверно чаще при язвенном колите и болезни Крона. На фоне длительного применения месалазина частота развития карцином становится такой же, как в обычной популяции, или даже ниже. Именно поэтому вопрос о прекращении через 1-2 года поддерживающей терапии при отсутствии рецидивов должен решаться в каждом случае индивидуально.

Рекомендуемые дозы лекарственных препаратов, применяемых при лечении язвенного колита

Лекарственный препарат	Доза
Обострение заболевания	
Глюкокортикостероиды	60 мг → 30 мг → 10 мг
Сульфасалазин	3-4 г в сутки
5-АСК	2-4 г в сутки
5-АСК в клизмах	1-2 г в сутки
5-АСК в свечах	500 мг 2 раза в сутки
Профилактика рецидивов	
Сульфасалазин	2 г в сутки
5-АСК	1,5 г в сутки
5-АСК в клизмах	1 г в сутки

* Рекомендуется снижение дозы преднизолона на 10 мг/неделю до дозы 30 мг, а затем еженедельное снижение на 5 мг до дозы 10 мг/день и т.д. После достижения ремиссии ГКС следует отменить; отмена ГКС — на фоне приема месалазина.

По вопросу применения антидиарейных препаратов существуют различные мнения. Некоторые авторы не рекомендуют их из-за возможности развития токсической дилатации толстой кишки и небольшого терапевтического эффекта.

В лечении НЯК проводится коррекция дисбиотических нарушений. С успехом используются гипербарическая оксигенация (ГБО), плазмаферез, гемосорбция.

Показания к оперативному лечению

В случае неэффективности консервативной терапии проводится оперативное лечение. Основаниями для него являются:

- Обоснованное клиническими признаками подозрение на перфорацию кишки.
- Не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки.
- Редкие случаи профузного кишечного кровотечения.
- Неэффективность настойчивого комплексного консервативного лечения.
- Развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника.
- Рак на фоне хронического воспалительного процесса.

Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Пер. с нем. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.: ил.
2. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Справочное руководство по гастроэнтерологии / М.: Медицинское информационное агенство. — 1997. — 480 с.
3. Ситкин С. И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность / Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 1. — С. 15.
4. Масевич Ц. Г., Ситкин С. И. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Aqua Vitae. — 2001. — № 1. — С. 37-41.
5. Румянцев В. Г., Рогозина В. А., Осина В. А.. Местная терапия дистальных форм язвенного колита / Consilium-medicum. — 2002. — Том 4. — № 1.