

УДК 616.348-002.44-085.218-0.36.12-08

АЛЬТЕРНАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

Н. Ф. Дейнеко, О. І. Сіроджа, О. В. Войцехова, Л. П. Руденко

Харківська медична академія післядипломної освіти,
Дорожня клінічна лікарня на станції Харків Південної залізниці

Ключові слова: хронічний виразковий коліт, діагностика, лікування, фамотидин.

Однією з актуальних проблем сучасної гастроентерології є ефективне лікування і профілактика рецидивів хронічного виразкового коліту (ХВК).

За сучасними поглядами, ХВК — генетично детермінована хвороба, розвиток якої пов'язують із дисбалансом нейрогуморальної регуляції, яка призводить до порушення трофічних процесів у слизовій оболонці товстої кишки, погіршення перебігу метаболічних процесів, які забезпечують регенерацію тканин, пригнічення цитопротективних та імунних механізмів, дисбактеріозу [1–10, 12, 13, 20, 21, 23].

На сьогодні, незважаючи на широке впровадження в практику лікування великого арсеналу лікарських засобів (сульфасалазопрепарати, кортикостероїди, антибіотики, еубіотики, пробіотики, імуномодулятори, цитостатики, цитокіни, вітаміни тощо), стратегічні та тактичні питання оптимальної терапії ХВК остаточно не вирішені [4, 5, 9, 14, 18, 19].

Проведення тривалих і частих курсів лікування ХВК зумовлює появу побічних проявів та фармакорезистентність [22, 24, 25, 26, 28]. Тому слід вважати доцільним шукати шляхи визначення та підвищення терапевтичної ефективності лікування ХВК з урахуванням особливостей перебігу захворювання та індивідуальної чутливості до препаратів.

З огляду на те, що ХВК і дуоденальна виразка мають спільний морфологічний субстрат у період максимальної активності процесу у вигляді виразок слизової оболонки, та на однорідність деяких патогенетичних ланок цих хвороб, видалося раціональним застосувати блокатори H_2 -гістамінових рецепторів третього покоління, що їх надійно та ефективно застосовують у терапії виразкової хвороби [1, 6, 8, 11, 27].

Раніше звучало припущення, що одночасне вивчення впливу серотонін-гістамінової та імунної систем відкриває перспективу створення адекватних підходів до усунення тяжких пору-

шень у хворих на ХВК. Це дало привід досліджувати вплив блокаторів гістамінових рецепторів на клітинні механізми розвитку ХВК [2, 3, 15].

Перспективність такого підходу до раціональної терапії випливає з наявності функціонального зв'язку біогенних амінів (гістаміну та серотоніну) та імунної системи як компонентів багатofакторної системи патогенезу ХВК. Відомо, що інгібітори гістамінових рецепторів мають унікальний і напрочуд широкий спектр дії. Препарати цієї групи справляють не тільки виразний антисекреторний ефект, а й цитопротективний; вони сприяють синтезу простагландинів у клітинах слизової оболонки травного каналу, збільшують вироблення слизу, поліпшують кровотік, гальмують дегрануляцію тучних клітин, знижують концентрацію гістаміну в періульцерозній зоні, збільшують кількість ДНК-синтезуючих клітин епітелію. Виявлено також вплив названих засобів на репаративну регенерацію та імунну реактивність організму. Але поодинокі відомості про клінічні дослідження лікувального ефекту блокаторів гістамінових рецепторів у хворих з ХВК недостатньо розкривають виразкозагоювальні та цитопротективні властивості цих препаратів [17, 20].

Мета дослідження — пошук можливості піднесення ефективності лікування хворих на ХВК шляхом застосування блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів третього покоління з урахуванням особливостей перебігу хвороби, індивідуальної переносності препаратів та чутливості до них.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 36 хворих на ХВК середньої тяжкості у стадії загострення віком від 21 до 54 років (середній вік 34,6 року) із давністю хвороби від 7 до 12 років. З анамнезу встановлено, що проведене протягом кількох років, переважно курсове та перманентне, лікування із застосуванням салазосульфопрепаратів як базисної терапії давало змогу досягати тривалої ремісії хвороби, але останніми роками послідовно виникала непеп-

реносність вітамінів групи В і С у вигляді різноманітних алергійних проявів, а після прийому сульфазалазину та сульфадіазину — спостерігалися підвищення температури тіла, жовтяниця, анемія. Цікавим виявився і той факт, що раніше 7 хворих страждали від виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, у 16 пацієнтів батьки мали виразковий анамнез з локалізацією виразок у шлунку та дванадцятипалій кишці.

Клінічні, лабораторно-інструментальні та морфологічні дослідження виявили характерні особливості досліджуваних варіантів перебігу ХВК.

Хворим проводили комплексне обстеження — загальноклінічні, біохімічні та інструментальні дослідження. Діагноз верифікували на підставі спостереження за загальним станом, результатів діагностичної сигмоскопії або фіброколоноскопії з одночасним взяттям матеріалу для гістоморфологічного дослідження, рентгенологічного дослідження кишківника (іригографії), визначення вмісту гістаміну та серотоніну, оцінки стану імунологічної реактивності та визначення кишківникового дисбактеріозу.

Терапію хворих на ХВК проводили диференційовано. З метою вивчення терапевтичної ефективності блокторів гістаміну обрали фамотидин: «Квамател» хімічного заводу «Гедеон Ріхтер», Угорщина — у таблетках по 20 і 40 мг та у флаконах по 20 мг для парентерального введення; «Ульфамід» фірми «КРКА», Словенія — у таблетках по 20 і 40 мг та препарат «Фамотидин» вітчизняної фармацевтичної компанії «Здоров'я» (Харків) — у таблетках по 20 мг.

Під час загострення хвороби фамотидин призначали як у таблетках у добовій дозі 40 мг, так і для парентерального введення по 20 мг внутрішньовенно краплинно, два рази на добу. Крім того, застосовували протидіарейні засоби, поліферментні препарати, пробіотики в середніх терапевтичних дозах. Курс стаціонарного лікування тривав від 23 до 42 днів. Обстеження проводили до початку й упродовж курсу лікування. Ефективність терапії оцінювали, аналізуючи динаміку клініко-біохімічних показників та результати інструментальних досліджень.

У хворих з ознаками атаки ХВК та симптомом виділення крові під час дефекації оцінювали тяжкість стану та обсяг втрати крові. Як додаткове проводили копрологічне дослідження, що допомагало визначити генез кишкових розладів, а також ступінь та характер дисбактеріозу кишківника. Рівень гістаміну та серотоніну в крові визначали флюорометричним методом Shore в модифікації В. В. Меншикова [16]. Флюорометричні вимірювання проводили на люмінесцентному флюо-

рометрі «Hitachi» (Японія). Імунний статус оцінювали за допомогою стандартних та уніфікованих методів дослідження, які оцінюють кількісний і функціональний стан клітинного та гуморального імунітету.

Вивчення ультраструктури слизової оболонки товстої кишки здійснювали гістоморфологічним та стереоскопічним методами, а також за допомогою електронної мікроскопії із визначенням ознак деструкції і функціонального стану клітин. Застосована апаратура — колонофіброскоп «Olympus» (Японія), світловий мікроскоп МБІ-6, електронний мікроскоп EM-10c «Zeiss» (Німеччина), ультрамікроскоп УМТП-6.

Результати дослідження

Проведені дослідження виявили особливості застосованих варіантів лікування ХВК. Оцінюючи в комплексі основні клінічні показники, що відображають активність загострення процесу та ступінь запалення слизової оболонки товстої кишки, ми звернули увагу на гістоморфологічні показники.

Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки виявило хронічне продуктивне запалення з характерними дистрофічними та атрофічними змінами поверхневого епітелію, з ділянками епітелізації ерозій та виразок. Виразність інфільтрації власної пластинки слизової оболонки прямо залежала від ступеня тяжкості захворювання. У 24 обстежених виявили дифузні інфільтрати, що склалися переважно з лімфоїдно-плазматичних елементів. Як відомо, лімфоцити і плазматичні клітини є продуцентами антигенів до ушкодженої деструктивно-виразковим процесом товстої кишки, що ще раз свідчить про алергійну природу ушкодження товстої кишки.

Стереометричне вивчення матеріалу біоптатів дало змогу встановити інтенсивність запального процесу у хворих на ХВК. Виявили істотне підвищення об'ємної частки залоз, лімфоцитів, макрофагів, плазматичних клітин та фібробластів строми, а також зменшення вмісту келихоподібних клітин в епітелії слизової оболонки товстої кишки.

Після лікування фамотидином під час контрольного ендоскопічного обстеження відзначили зменшення набряку і гіперемії слизової оболонки товстої кишки, припинення кровоточивості, зареєстрували перебування слизової оболонки — зернистість та утворення поздовжніх складок. Це свідчить про те, що застосування фамотидину в терапії ХВК сприяє значним позитивним зрушенням на стадії локальних змін, що характеризує більш високий ступінь надійності репаративних процесів. За результатами гістологічного дослідження у фазі стихання загострення констату-

вали явища рубцювання та гранулювання виразок, утворення псевдополіпів. Виявили помітні ділянки епітелізації виразок, поодинокі келихоподібні клітини в них. Але не відзначили тенденції до утворення повноцінних крипт, останні були розширеними, нерідко атрофованими. Поряд із цим зареєстрували статистично значущу стабілізацію вмісту келихоподібних клітин, залоз, еозинофілів, плазматичних клітин після лікування блокаторами H_2 -рецепторів гістаміну третього покоління.

Електронно-мікроскопічне вивчення біоптатів допомогло виявити зміни на ультраструктурному рівні, що характеризувалися ушкодженням спеціалізованих структур клітинної поверхні — мікроворсин і цитоплазматичних мембран. Відзначили також значне розширення міжклітинних проміжків та утворення широких лакун, у які від бічних відділів сусідніх клітин відходять пальчасті цитоплазматичні вирости. Після застосування блокаторів гістамінових рецепторів зміни, яких зазнають клітини слизової оболонки, мають позитивний характер — формуються численні інтердигітації, паралельний хід яких не порушується аж до базальної мембрани. Електронно-мікроскопічне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки виявило теж сприятливі морфологічні зміни після отримання фамотидину, а стереоскопічні дослідження констатували стабілізацію келихоподібних клітин, залоз, еозинофілів, плазматичних клітин.

Останнім часом увагу дослідників привертають біогенні аміни у разі ХВК. Стосовно цього особливий інтерес становить взаємодія двох з них — гістаміну та серотоніну. Вивчення вмісту останніх у крові хворих на ХВК проведене у низці праць, але результати досить суперечливі [13, 20].

У наших дослідженнях виявлено порушення вмісту біологічно активних амінів — спостерігалася гіпергістамінемія.

Встановлено кореляцію рівня гістаміну з виразністю та тривалістю захворювання. Зазначені зміни свідчили про глибокі порушення нейрогуморальної регуляції, що зумовлюють хронізацію та тяжкість перебігу патологічного процесу. Свідченням цього є тісний позитивний кореляційний зв'язок між показниками гістамін-серотонінового співвідношення та активністю хвороби. Після проведеного лікування спостерігали позитивну динаміку цих показників, значне зниження рівня гістаміну та підвищення рівня серотоніну.

Особливості імунологічних розладів під час загострення ХВК характеризувалися зниженням вмісту теофіліночутливих лімфоцитів і підвищенням рівня В-лімфоцитів, імуноглобулінів класів А, М, G та циркулюючих імунних комплексів.

Крім того, проведені дослідження виявили імунологічну недостатність Т-клітин, зниження Е-РУК відбувалося в основному за рахунок Т-активних лімфоцитів і регуляторних субпопуляцій Т-клітин. Аналіз імунограм документував підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів. Проведений аналіз динаміки імунологічних показників переконливо засвідчив, що застосування селективних антагоністів H_2 -рецепторів гістаміну сприяє нормалізації зазначених вище показників, але констатовано лише тенденцію до їхньої нормалізації. Тому можна припустити важливість поєднання фамотидину з імунокоригувальними засобами. Однак проведений контроль за названими показниками на 27–30 добу лікування хворих на ХВК не дав підстави з достатньою певністю констатувати у всіх хворих вщухання загострення хвороби, тобто стабільну ремісію. Тому виникла потреба проводити пролонговане лікування — щодня, у добовій дозі 40 мг, протягом трьох тижнів або місяця. Тоді результати контрольної ректороманоскопії засвідчили відсутність ознак запальної реакції слизової оболонки товстої кишки. При цьому спостерігалися потовщення слизової оболонки, нерівномірне звуення просвіту кишки, наявність характерних фібринних нашарувань на ділянках рубцювання виразок і ерозій, більш виразне утворення зернистості та поздовжніх складок, зменшення набряку слизової оболонки. Побічних ефектів внаслідок лікування не зареєстрували, терапія була безпечною, її добре переносили хворі.

Все викладене дало підставу застосовувати блокатори H_2 -рецепторів гістаміну третього покоління пацієнтам із середнім і тяжким ступенем захворювання, які мали специфічні для ХВК прояви — виділення крові під час акту дефекації. У таких хворих з ознаками атаки ХВК оцінювали тяжкість стану та обсяг втрати крові. Обстежено 17 хворих, їм проведено лікування. У комбінації з патогенетичними засобами, що містять 5-аміносаліцилову кислоту (її переносність була задовільною), призначали «Квамател» внутрішньовенно і в таблетках: щодня інфузійно по 40 мг на добу, протягом 10 днів, з подальшим переведенням на приймання всередину в добовій дозі 40 мг, упродовж 4–6 тижнів. Такий спосіб лікування дав змогу підвищити ефективність лікування, припинити кровотечу, досягти більш тривалого терміну ремісії без побічних явищ та фармакорезистентності. Тривалість призначення і дозування фамотидину визначали за клінічними показниками ХВК, на підставі результатів ендоскопічного, гістоморфологічного досліджень слизової оболонки товстої кишки і показників рівня гістаміну та серотоніну в крові.

Оскільки такий спосіб лікування хворих на ХВК із застосуванням у комплексній терапії блокаторів гістамінових рецепторів третього покоління позитивно впливає на динаміку ендogenous гістаміну та серотоніну, стан слизової оболонки товстої кишки — без будь-яких побічних реакцій та із задовільною переносністю медикаментів, ми вважали доцільним вище зазначені лікарські заходи призначати не тільки у разі побічних ефектів сульфасалазопрепаратів, а також під час проведення курсів пролонгованої або протирецидивної терапії ХВК, зменшуючи дози сульфазалазину або мезалазину.

Спостерігали 32 хворих на ХВК легкого або середнього ступеня на різних етапах медичної реабілітації — після виписування хворих зі стаціонару у відділення реабілітації в поліклініці, а частини пацієнтів — у санаторії-профілакторії. Проведення контролю на 30–40 добу терапії у хворих на ХВК дало нам підставу з достатньою впевненістю констатувати ефективність лікування; результати контрольної ректороманоскопії засвідчили відсутність ознак запальної реакції, утворення зер-

нистості й поздовжніх складок на ділянках рубцювання виразок і ерозій.

Таким чином, слід вважати, що пролонговане призначення фамотидину хворим на ХВК з ендоскопічно верифікованою стадією захворювання, що стихає, достатньою мірою забезпечує надійність репаративних процесів.

Висновки

Застосування блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів третього покоління у терапії хронічного виразкового коліту забезпечує позитивний клінічний ефект і регресію запально-деструктивного процесу в товстій кишці, підносить ефективність терапії, запобігає частим загостренням хвороби і сприяє подовженню терміну ремісії без побічних проявів та фармакорезистентності.

Тривалість застосування і дозування фамотидину визначається на підставі клінічних показників ХВК, результатів ендоскопічного, гістоморфологічного досліджень слизової оболонки товстої кишки і показників рівня гістаміну та серотоніну в крові.

Цитована література

1. *Алексеев С. А.* Влияние блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов на репаративные процессы в слизистой оболочке желудка у больных язвенной болезнью желудка / С. А. Алексеев, С. С. Тимошин // *Терапевт. архив.*— 1999.— № 2.— С. 23–26.
2. *Белоусова Е. А.* Медиаторы воспаления при язвенном колите и болезни Крона / Е. А. Белоусова, А. Р. Златкина // *Международ. мед. обзор.*— 1993.— Т. 1, № 5.— С. 378–386.
3. *Береза Н. М.* Сочетанная патология желудочно-кишечного тракта у больных неспецифическим язвенным колитом / Береза Н. М., Бойко Т. И., Мосалова Н. Ф. // *Материалы Другого українського тижня гастроентерологів.*— Д., 1997.— С. 18.
4. *Береза Н. М.* Цитокіни і їх застосування у лікуванні неспецифічного виразкового коліту / Н. М. Береза, О. О. Крилова // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія.*— 2000.— № 2.— С. 39–44.
5. *Бутнева В. А.* Лечение больных с неспецифическим язвенным колитом, осложненным анемией, эмбриональными суспензиями, содержащими стволовые клетки гемопоэза // *Сучасна гастроентерологія.*— 2001.— № 2.— С. 64–68.
6. *Дейнеко Н. Ф.* Блокаторы гистаминовых рецепторов в лечении неспецифического язвенного колита / Н. Ф. Дейнеко, Л. П. Руденко // *Материалы Другого українського тижня гастроентерологів.*— Д., 1997.— С. 49–50.
7. *Дейнеко Н. Ф.* Неспецифический язвенный колит: диагностика и терапия // *Международ. мед. журн.*— 2000.— № 2.— С. 21–28.
8. *Дейнеко Н. Ф.* Пути повышения эффективности лечения неспецифического язвенного колита / Н. Ф. Дейнеко, Л. П. Руденко, Н. А. Крамаренко // *Гастроентерологія.*— Д., 1999.— Вип. 28.— С. 114–117.
9. *Дейнеко Н. Ф.* Современные аспекты диагностики и лечения хронического колита / Н. Ф. Дейнеко, А. А. Мирзоева, Е. И. Сергиенко // *Харьк. мед. журн.*— 1996.— № 3.— С. 30–35.
10. *Денисова М. Ф.* Клинико-параклинические особенности неспецифического язвенного колита у детей // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія.*— 2000.— № 1.— С. 42–44.
11. *Дзяк Г. В.* Роль і місце антисекреторних препаратів у лікуванні гастродуоденопатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ревматоїдний артрит / Г. В. Дзяк, В. І. Гриценко // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія.*— 2000.— № 2.— С. 35–37.
12. *Доморацкий И. Э.* Значение иммунных нарушений в этиологии и патогенезе неспецифического язвенного колита и болезни Крона (обзор) / И. Э. Доморацкий, Л. А. Куяун // *Клин. хирургия.*— 1993.— № 4.— С. 56–60.

13. *Ефективність* застосування препарату «Квамател» для лікування захворювань органів травлення / І. І. Дегтярева, І. М. Скрипник, М. А. Козачок та ін. // Медицина залізн. трансп. України.— 2003.— № 3.— С. 60–69.
14. *Ивашкин Т. В.* Выбор лекарственной терапии воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 1997.— № 5.— С. 41–46.
15. *Комаров Ф. И.* Руководство по гастроэнтерологии. Т. 3 / Ф. И. Комаров, А. Л. Гребенев.— М.: Медицина, 1996.— С. 720.
16. *Лабораторные* методы исследования в клинике: Справ. / Под ред. проф. В. В. Меншикова.— М.: Медицина, 1987.— 365 с.
17. *Морфофункциональные* изменения слизистой оболочки толстой кишки при неспецифическом язвенном колите / Е. Н. Панасюк, Ю. Н. Охрименко, В. М. Масляк и др. // Врачеб. дело.— 1985.— № 3.— С. 73–76.
18. *Рогозина В. А.* Сравнительная эффективность мезакила и сульфасалазина в лечении хронического рецидивирующего язвенного колита / В. А. Рогозина, В. Г. Румянцев // Эксперим. и клин. гастроэнтерология.— 2003.— № 1.— С. 58–59.
19. *Смикодуб А. И.* Лечение неспецифических воспалительных заболеваний кишечника в терапевтической практике / А. И. Смикодуб, В. А. Бутнева // Сучасна гастроентерологія.— 2001.— № 1.— С. 52–57.
20. *Содержание* биогенных аминов у больных с заболеваниями толстой кишки / М. В. Арутюнян, А. А. Акопян, А. П. Макарян и др. // Врачеб. дело.— 1990.— № 12.— С. 66–69.
21. *Campieri M.* New insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative / M. Campieri, P. Glonchetli // Gastroenterology.— 1999.— Vol. 116, N 5.— P. 1246–1260.
22. *Cyclosporine* in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy / S. Lichtiger, D. H. Present, A. Kornbluth et al. // New Engl. J. Med.— 1994.— Vol. 330.— P. 1841–1845.
23. *Hanauer S.* Inflammatory bowel disease // N. Engl. J. Med.— 1996.— Vol. 334, N 13.— P. 841–848.
24. *Multicenter* randomized controlled trial of heparin for the treatment of ulcerative colitis / J. Korzenik, M. Robert, A. Bitton et al. // Gastroenterology.— 1999.— Vol. 116.— P. 1572.
25. *Oral Budesonide* versus Prednisolone in patients with active extensive and left sided ulcerative colitis / R. Lofberg, A. Danielsson, O. Suhr et al. // Gastroenterology.— 1996.— Vol. 110, N 6.— P. 1713–1718.
26. *Paracetamol* metabolism in patients with ulcerative colitis / K. V. Haderslev, J. Sonne, S. Poulsen et al. // British journal clinical pharmacology.— 1998.— Vol. 46, N 45.— P. 513–516.
27. *Risk factors* for delayed healing of duodenal ulcers treated with famotidine and ranitidine / J. C. Reynolds, R. E. Schoen, G. Maislin et al. // J. Gastroenterol.— 1994.— Vol. 89, N 4.— P. 571–580.
28. *Sands B. S.* Therapy of inflammatory bowel disease // Gastroenterology.— 2000.— Vol. 118.— P. 68–82.

Альтернативное лечение хронического язвенного колита

Н. Ф. Дейнеко, О. И. Сироджа, Е. В. Войцехова, Л. П. Руденко

Обоснована возможность применения фамотидина («Квамател») в лечении хронического язвенного колита, освещены патогенетические механизмы его воздействия на показатели биогенных аминов, морфологию слизистой оболочки толстой кишки, определены показания к назначению адекватной терапии.

Alternative treatment of chronic ulcerative colitis

N. F. Deineko, O. I. Sirodza, O. V. Voitsechova, L. P. Rudenko

Possibility of the use of famotidine (Quamatel) in the treatment of chronic ulcerative colitis has been substantiated, the pathogenetic mechanisms of its action on the levels of biogenic amines, morphological characteristics of the large intestine mucosa have been elucidated and indication for the adequate therapy administration have been defined.