

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

А.И. Смикодуб, В.А. Бушнев

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, кафедра поликлинической подготовки и семейной медицины

Резюме. В статті наведено дані результатів комплексного лікування 32 хворих на неспецифічний виразковий коліт та 17 хворих на хворобу Крона з використанням ембріональних стовбурових клітин (ЕСК). Описано тактику встановлення діагнозу, лікування, диспансерного спостереження, а також ведення пацієнтів, яким проводилась трансплантація ЕСК. Наведено покази для застосування методу клітинної терапії при неспецифічних захворюваннях кишківника.

В практике семейного врача встречаются пациенты с аутоиммунными заболеваниями кишечника: неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК). Этиология этих заболеваний остается невыясненной, в патогенезе ведущее место отводится аутоиммунной агрессии против тканей кишечника, которая проявляется на фоне генетической предрасположенности под воздействием какого-либо триггерного фактора (бактериальная или вирусная инфекция, стресс, неправильное питание и т.д.) По эпидемиологическим данным распространенность БК составляет 30-50 чел. на 100 000 населения, а НЯК – 40-117 чел. на 100 000, причем БК имеет тенденцию к возрастанию. Летальность при молниеносном течении НЯК составляет около 60 %, при тяжелом обострении НЯК – 11-26 %, послеоперационная – колеблется от 25 % при экстренных операциях до 1,3 % при плановых. Оперативному лечению подлежат в среднем 20,6 % больных НЯК. При БК патологический процесс может развиваться в любом участке пищеварительного тракта, поэтому хирургическое лечение не является радикальным, но выступает резервом для лечения осложненных форм болезни. Необходимость в выполнении хирургического вмешательства возникает на протяжении жизни у 80-90 % пациентов.

При длительности заболевания НЯК более 10 лет и обширном распространении поражения толстой кишки резко повышается риск возникновения колоректального рака. При БК риск развития рака толстой кишки в 2 раза, а рака тонкой кишки – в 50 раз выше, чем в общей популяции.

При первичном обращении чаще всего больные предъявляют жалобы на боль в животе и диарею. При БК боль в животе – наиболее типичный симптом, который встречается в 74-86 % случаев, а у части пациентов сохраняется и в период ремиссии. Как правило, боль умеренно выражена, появляется или усиливается после приема пищи, со временем становится постоянной. На ранних стадиях боль локализуется в околопупочной области, что соответствует наиболее частой локализации воспалительного процесса в терминальном отделе подвздошной кишки. При вовлечении в процесс других участков ЖКТ боль может изменить свою локализацию, возможно появление боли в крестце. В 10-15 % случаев первым проявлением заболевания являются поражения перианальной зоны (в виде свищей, трещин, язв) и отмечаются они у 50-80 % заболевших. Иногда первыми развиваются такие внекишечные проявления БК как анемия, повышение температуры тела, снижение массы, у пациентов юного возраста – задержка роста и полового развития. Умеренная диарея (4-6 раз в сутки) встречается у 2/3 пациентов.

Начало заболевания, как правило, мягкое, постепенное.

НЯК чаще, чем БК имеет острое начало. Одним из наиболее ранних признаков является выделение крови из прямой кишки. Другим важным симптомом является диарея от 3-4 до 20-30 раз в сутки. Позывы к дефекации часто бывают императивными и беспокоят больного как днем, так и ночью. Боль в животе обычно локализуется в левом нижнем квадранте живота, носит схваткообразный характер, сопровождается позывом к дефекации и уменьшается после опорожнения кишечника.

Для постановки диагноза прежде всего необходимо исключить инфекционную этиологию колита путем проведения бактериологического исследования кала, определения титра антител в сыворотке крови, прямого выявления возбудителя в мазках слизистой оболочки.

Необходимо провести следующие лабораторные исследования: клинический анализ крови, гематокрит, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий билирубин и его фракции, холестерин, общий белок и его фракции, аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочная фосфатаза, сывороточное железо, калий, натрий, кальций), определение группы крови и резус-фактора, копрограмма, кал на скрытую кровь, бактериологическое исследование кала.

К обязательным инструментальным исследованиям относятся: ректороманоскопия с биопсией слизистой оболочки прямой кишки (с гистологическим и цитологическим изучением биоптата), колоноскопия, ирригоскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, эзофагогастроудоденоскопия. При ухудшении состояния на фоне лечения показана обзорная рентгенография брюшной полости с целью исключения наличия свободного газа в брюшной полости и токсической дилатации толстой кишки. Необходима консультация хирурга, проктолога.

Установление степени тяжести НЯК (легкая, средняя, тяжелая) проводится с учетом распространенности поражения, количества дефекаций в сутки, наличия примеси крови к испражнениям, данных эндоскопического исследования, наличия местных и системных осложнений, оценки клинических (температура тела, частота пульса, степень снижения массы тела) и лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, общий белок сыворотки, СОЭ). Распространенность поражения определяется по интегральным данным колоноскопии (в ее тотальном варианте) и ирригоскопии. Активность НЯК (минимальная, умеренная, высокая) определяется по следующим критериям: наличие контактной кровоточивости при эндоскопичес-

ком исследовании, величина СОЭ, наличие лейкоцитоза, уровень С-реактивного протеина.

При БК нет прямой взаимосвязи между активностью патологического процесса и тяжестью заболевания. Активность процесса определяется температурой тела, показателями СОЭ, гемоглобина, тромбоцитов, альбумина и выраженностью внекишечных проявлений БК. Степень тяжести определяется интенсивностью абдоминальных болей, наличием у пациента фистул, стриктур кишечника, инфильтратов и абсцессов в брюшной полости. Частично совпадающими параметрами активности и степени тяжести являются частота стула, потеря массы тела, синдром мальабсорбции, аменорея у женщин.

Госпитализации в стационарные отделения гастроэнтерологического профиля подлежат больные неспецифическим язвенным колитом с легкой или средней тяжести формой в стадии обострения. Больные с тяжелой формой заболевания в стадии обострения подлежат госпитализации в проктологические (хирургические) отделения. Для больных неспецифическим язвенным колитом легкой формы допускается лечение в дневном терапевтическом стационаре поликлиники в течение 14-20 дней.

Длительность пребывания на листке временной нетрудоспособности в амбулаторных условиях составляет при легкой форме 15-30 дней, при форме средней тяжести до 3-х месяцев.

Все лечебные мероприятия проводятся на фоне диеты, соответствующей столу №4, 4а, б, в. При легкой форме в фазе обострения назначается салофальк (месалазин) перорально в суточной дозе 2 г/сут. или ректально 1-2 г/сут. (клизмы, свечи), ферментные препараты, возможно в сочетании с приемом метронидазола 0,5 г х 2 раза в день. При форме средней тяжести показан прием салофалька (месалазин) в дозе 3-4 г в сутки в течении 3-х месяцев, и ректально 1-2 г/сут. (клизмы, свечи) до 1 месяца, метронидазол в дозе 0,5 х 2 раза в сутки, при неэффективности – прием 40 мг преднизолона в сутки на протяжении месяца с последующим снижением дозы по 5 мг в неделю, ферментные препараты, пробиотики, по показаниям – прокинетики, спазмолитики.

В фазе ремиссии больным показан прием салофалька по 0,5 г х 2 раза в сутки или сульфосалазин по 1 г х 2 раза в сутки на протяжении многих месяцев или лет. Критериями ремиссии следует считать нормализацию функции кишечника, отсутствие тенезмов и боли в брюшной полости, лихорадки и других системных нарушений, отсутствие выделений крови, слизи, при ректороманоскопии отсутствие контактных кровотечений, рыхлости и изъязвлений слизистой оболочки. В случае достижения неполной ремиссии необходимо продолжать предыдущую терапию [1].

Санаторно-курортное лечение возможно только при полной ремиссии заболевания. Следует избегать гиперинсоляции, а также таких ректальных процедур, как кишечные орошения, промывания.

Все больные подлежат диспансерному наблюдению. Клинические и биохимические исследования крови проводятся не менее 2 раз в год. Ежегодно проводится ректороманоскопия с биопсией с целью выявления дисплазии. При длительности заболевания свыше 10 лет показана ежегодная колоноскопия с множественной биопсией, при выявлении дисплазии рассматривается вопрос о профилактической колэктомии. При болезни Крона целесообразность ежегодной колоноскопии представляется сомнительной.

В клиническую практику за последние десять лет введен метод клеточной терапии. Он заключается в том, что больным вводятся суспензии эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) мезенхимального и эндодермального происхождения. Данный метод использо-

вался в комплексном лечении 32 больных с неспецифическим язвенным колитом и 17 больных с болезнью Крона. Все пациенты получили полную информацию о методе и дали согласие на проведение лечения [2]. Показаниями к применению ЭСК являлись: обострение заболевания, не купирующееся применением базисной медикаментозной терапии в течение 14 дней; наличие внекишечных осложнений (поражение суставов, глаз, кожи, печени; анемия); кахексия; невозможность выполнения хирургического лечения вследствие тяжелого состояния пациента, обусловленного анемией, гипопропротеинемией, глубокими метаболическими нарушениями, невозможность отмены глюкокортикоидов без развития обострения; трудности в подборе одноклассной крови для трансфузии или несовместимость одноклассной крови донора и реципиента, выявляемая в пробах на совместимость.

Криоконсервированные суспензии, приготовленные из печени эмбриона человека в сроке гестации от 4 до 8 недель (абортный материал) хранились в банке эмбриональных тканей в жидком азоте при температуре – 196 °С. Трансплантация осуществлялась путем внутривенного капельного введения 0,5-4,0 мл клеточной суспензии, содержащей 0,2-6,0х10⁸ клеток. Побочных явлений отмечено не было.

В течение 5 лет каждому из больных было выполнено от 1 до 8 трансплантаций, в среднем 2,29±0,38. Повторные трансплантации проводились в сроки от 1 месяца до 3-х лет после первой, в среднем через 1,36±0,12 года.

В исследуемой группе с НЯК была отмечена выраженная положительная динамика клинической симптоматики в виде нормализации частоты стула на 9-10 сутки, уменьшения количества патологических примесей к стулу, нормализации температуры тела. Улучшались гематологические показатели: количество эритроцитов повышалось к 30-59 дню после трансплантации, а количество гемоглобина – к 60-89 дню. Содержание лейкоцитов снижалось через 60-89 суток, а количество палочкоядерных лейкоцитов – на 30-59 сутки после трансплантации. СОЭ снижается к 120-179 суткам. Отмечено улучшение иммунологических показателей в виде повышения абсолютного содержания всех субпопуляций лимфоцитов по сравнению с уровнем до начала лечения: CD19+ – на 29 %, CD3+ – на 33 %, CD4+ – на 33 %, CD8+ – на 14 %, CD16-NK+ – на 20 % к 30-59 суткам. Применение данного метода лечения улучшает эндоскопическую картину и рентгенологическую симптоматику. По данным ирригографии, у двоих пациентов при исследовании проведенном в одном случае через 12 месяцев, в другом – через 36, было отмечено уменьшение протяженности поражения толстой кишки с тотального до левостороннего. Оба пациента после трансплантации достигли стойкой ремиссии, повторная ирригография была выполнена при госпитализации по поводу обострения процесса. По данным колоноскопии, у двоих пациентов отмечено уменьшение протяженности поражения: через 12 месяцев после трансплантации у одной пациентки отмечалось поражение прямой кишки по сравнению с левосторонним поражением толстой кишки до трансплантации; через 36 месяцев после трансплантации у одного больного был выявлен проктосигмоидит по сравнению с левосторонним поражением до трансплантации.

В группе с болезнью Крона ремиссия (значение индекса Беста < 150) достигалась через месяц после начала лечения. Было отмечено улучшение гематологических показателей. Возрастно количество эритроцитов наблюдалось уже с первой недели после трансплантации и сохранялось в течение 12 месяцев. Количество гемоглобина повышалось через 2 месяца после трансплантации. СОЭ снижалось к 120 суткам,

количество лейкоцитов – к 180 суткам. Со стороны иммунологических показателей отмечено снижение абсолютного содержания всех субпопуляций лимфоцитов по сравнению с уровнем до начала лечения через 8-15 дней с последующим повышением показателей. Через 12 месяцев в исследуемой группе отмечалось абсолютное содержание лимфоцитов на 35 %, а абсолютное содержание субпопуляции CD8+ на 54 % выше, чем в контрольной. Отмеченные изменения сопровождались улучшением эндоскопической и рентгенологической симптоматики. Продолжительность ремиссии в исследуемой группе оказалась в 2,16 раза выше, чем в контрольной [3].

Таким образом, метод трансплантации ЭСК показал себя эффективным в комплексном лечении больных с НЯК и БК. Введение этого метода в клиническую практику позволяет улучшить качество жизни больных за счет удлинения и углубления ремиссий, возможности снизить дозу или прекратить прием глюкокортикоидов, следовательно, избежать побочных действий препаратов этой группы. Для отдельных пациентов использование этого метода позволит избежать оперативного вмешательства на данном этапе лечения [4].

При ведении пациентов в посттрансплантационном периоде в амбулаторных условиях необходимо соблюдать следующие положения:

1. Контрольные анализы, включающие клинический анализ крови (содержание гемоглобина, эритроцитов, гематокрит, количество лейкоцитов, тромбоци-

тов, лейкоцитарная формула, СОЭ, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (общий билирубин и его фракции, общий белок и его фракции, аспартат- и аланинаминотрансферазы), по возможности – исследование показателей иммунитета (субпопуляции Т-, В – лимфоцитов, определение функциональной активности лимфоцитов) проводится через 2 недели после трансплантации, через 1, 2, 3, 6 месяцев, год.

2. Необходимо избегать назначения пациентам антиметаболитов (азатиоприна, меркаптопурина, метотрексата) и иммуносупрессантов (циклоsporина), а также антибиотиков аминогликозидного ряда, обладающих прямым цитотоксическим влиянием на стволовые клетки.

3. Не следует назначать иммуностимулирующую терапию (интерферон, биостимуляторы) ввиду отсутствия информации о взаимодействии со стволовыми клетками.

4. При желании провести курс лечения, основывающийся на какой-либо необычной методике, необходимо проконсультироваться со специалистами, выполнившими трансплантацию.

5. Семейный врач должен получать и анализировать выписки из специализированного учреждения, где проводятся цитологические исследования, характеризующие жизнедеятельность эмбриональных стволовых клеток в организме реципиента, не реже 1 раза в 3 месяца.

Summary

The article demonstrates the data on the results of the complex embryonic stem cell (ESC) treatment of 32 patients with non-specific ulcerative colitis and 17 patients with Crohn's disease. Described are tactics of diagnostics, treatment, case follow-up, and care for the patients after ESC transplantation. Presented are also indications for cell therapy methods in non-specific inflammatory bowel diseases.

МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

*В.С. Заремба, Н.Р. Федчишин, О.В. Заремба
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Кількість випадків цукрового діабету з кожним роком неухильно зростає, його ускладнення ведуть до ранньої інвалідизації та високої смертності пацієнтів. Такі пізні ускладнення діабету як синдром діабетичної стопи (ДС), включаючи гангрену та діабетичну полінейропатію, виникають внаслідок декомпенсації цукрового діабету, порушення вуглеводного, білкового та жирового обміну. А тому необхідно особливу увагу приділяти не тільки новітнім методам лікування ускладнень цукрового діабету, але й ефективній діагностиці та профілактиці.

Враховуючи стрімкий ріст кількості амбулаторій сімейного лікаря, можна думати, що він буде першим, хто зможе передбачити важкі наслідки діабету, запобігти їх виникненню. При первинному огляді хворих із цукровим діабетом необхідно особливу увагу звертати на стан нижніх кінцівок пацієнтів.

Простим і ефективним методом виявлення ураження стоп є їх огляд та пальпація, при яких виявляють наступні ознаки:

1. Стан шкіри на стопах (суха, витончена, бліда – при ішемії; червона, набрякла – при нейропатичних ураженнях).

2. Стан нігтів (при грибкових ураженнях – різко деформовані, жовтого кольору, огрубілі; при ішемії та нейропатії – атрофічні).

3. Деформації (молоткоподібні, гачкоподібні, виступаючі головки метатарзальних кісток, артропатія Шарко – “мішок з кістками”).

4. Наявність оmozоління, гіперкератозу (особливо виражені на підошовній поверхні стопи, у місцях найбільшого тиску, у ділянках проекції головок метатарзальних кісток).

5. Пульсація периферичних артерій на стопах (при нейропатичній формі ДС не порушена, при ішемічній – відсутня).

6. Наявність обох стоп та гомілок характерні для серцевої декомпенсації, ниркової недостатності; однобічні – для інфікованих ушкоджень м'яких тканин стопи.

7. Наявність трофічних виразок (при нейропатії – на підошвах, п'ятках; при ішемії – у вигляді аркальних некрозів).

Своєчасна й адекватна консервативна терапія інфікованих уражень нижніх кінцівок при цукровому діабеті дозволяє уникнути хірургічного втручання в 70 % випадків.