**Ст. 402 гр. л.ф. Н.Ш. Шаров.**

**УИРС: «Лечение неспецифического язвенного колита».**

Больные с обострением НЯК подлежат госпитализации, желательно в специализированное гастроэнтерологическое или колопроктологическое отделение. Постельный режим показан в среднетяжелых и тяжелых формах болезни. Однако длительное назначение постельного режима нецелесообразно и неблагоприятно отражаются на физическом и психическом состоянии больных.

Лечение неспецифического язвенного колита включает следующие компоненты:

* Диетотерапия
* Препараты базисной и вспомогательной терапии
* Инфузионная терапия с целью детоксикации, коррекции белкового и водно-электролитного баланса, витамины.
* Седативные препараты (малые транквилизаторы: элениум, седуксен)
* Противодиарейная терапия: антихолинэргические препараты /противопоказаны при глаукоме/ (настойки и экстракты красавки, солутан, платифиллин), кодеин, вяжущие средства растительного происхождения (отвары из гранатовых корок, коры желудей, настои из плодов черемухи, ягод черники, корневищ змеевика, шишек серой ольхи).
* Хирургическое лечение - показано при развитии осложнений и отсутствии эффекта от консервативной терапии.

**Диетотерапия.** Одним из основных направлений в лечении неспецифического язвенного колита является коррекция адекватного питания и диетотерапия. В разгар болезни назначается диета № 4 или 4б. В период стихания острых явлений - поноса, болей в животе - больного переводят на непротертую диету. Следует подчеркнуть, что продолжительное соблюдение строгой диеты не содействует восстановлению нарушенного из-за болезни обмена веществ и сил больного. Необходимо стремиться, чтобы блюда были разнообразны и вкусны. Рекомендуются нежирные сорта мяса, вареном виде или приготовленные на пару, яйца, протертые каши поджаренный белый хлеб, сухое печенье. В диету необходимо включать грецкие орехи. В острой стадии заболевания рекомендуются отвары шиповника, черники, груш и других сладких и спелых ягод и фруктов, а также некоторые соки (апельсиновый, томатный).

Принципы рационального питания должны исключать жаренные, жирные, соленые, острые блюда. Также в питание больного ребенка нельзя включать шоколад, бобовые продукты, грибы, фрукты и овощи, стимулирующие перистальтику (сливы, киви, курага, свекла). В период обострения ограничивается количество клетчатки, сладкого, соков. При длительной ремиссии рацион питания можно значительно расширить, однако молоко и молочные продукты противопоказаны на протяжении всей жизни.

У многих больных неспецифическим язвенным колитом отмечается непереносимость различной пищи, особенно часто молока и молочных продуктов, поэтому исключение их из диеты может способствовать улучшению. В острой стадии болезни обильная пища недостаточно переваривается и всасывается, поэтому пищу следует давать небольшими порциями, но часто. При поносах интервалы между приемами пищи не должны превышать 2,5г ч. Ужинать рекомендуется не поздее 21 ч.

При неспецифическом язвенном колите особенно страдает белковый обмен, поскольку резко нарушается всасывание белков в кишечнике, происходит их усиленный распад и увеличиваются потери с жидкими испражнениями. Обменные нарушения особенно быстро нарастают в период острой тяжелой атаки заболевания. В таких случаях назначают пищу, содержащую повышенное количество белков (130 - 150 г в день). В период тяжелой атаки неспецифического язвенного колита уменьшают также количество потребляемой внутрь жидкости, ориентируясь при этом на характер испражнений. Если они очень водянистые и обильные, ограничиваются 5 стаканами жидкости в день. Наряду с тем, что диета должна быть высокобелковой, она должна быть еще и низкоостаточной, т. е. не содержать грубую клетчатку.

При возникновении острой токсической дилатации толстой кишки следует прекратить прием пищи в течение суток и назначить парентеральное питание.

**Медикаментозная терапия.**

Лечение практически всех форм НЯК (за исключением осложненных перфорацией, токсической дилятацией, профузным кровотечением) начинается с консервативных методов. Целью любого терапевтического воздействия является купирование воспаления, достижение ремиссии и поддержание ее на максимально продолжительный срок.   
  Для лечения неспецифического язвенного колита в широкой практике применяют салазопрепараты (сульфасалазин, салазопирин, салазодиметоксин), препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин и его аналоги под торговыми названиями – салофальк, мезакол, пентаса и др.) и кортикостероидные гормоны. Эти лекарственные препараты являются базовыми для лечения НЯК. Вспомогательная терапия включает иммуносупрессоры, ингибиторы лейкотриена В4, анестетики, стабилизаторы тучных клеток, иммуноглобулины, репаранты, цитопротекторы, антибактериальные препараты, антиоксиданты и никотин.

**Базисная терапия.** Как правило, лечение начинается с назначения **сульфасалазина** или **препаратов 5-АСК** (за исключением тяжелых и распространенных форм НЯК).

В 1942 году впервые был применен препарат сульфасалазин у больных с сочетанным поражение кишечника и крупных суставов, что дало выраженный положительный эффект: купирование артралгий и гемоколита. Сульфасалазин применяется в терапии неспецифического язвенного колита до настоящего времени. Однако его применение было ограничено большим количеством побочных эффектов, таких как гемолитическая анемия, нейтропения, лекарственный гепатит, синдром Стивенса-Джонсона, перикардит, интерстициальный нефрит, панкреатит. Частота побочных эффектов по данным разных авторов составляет от 5 до 55 %. В состав сульфасалазина входят месалазин (5-аминосалициловая кислота), который обладает противовоспалительным эффектом и сульфапиридин, который обеспечивает доставку месалазин в толстую кишку, в место локализации основного воспалительного процесса при неспецифическом язвенном колите. Сульфапиридин способствует развитию большого количества побочных эффектов.

Многочисленные исследования в области разработки препаратов, содержащих месалазин, позволили в конце 70- начале 80-х годов создать препараты не содержащие сульфапиридин. Это привело к значительному снижению количество побочных эффектов, что позволило, в свою очередь, применять более высокие дозы месалазина и уменьшило необходимость применения кортикостероидов. Месалазин активен при местном контакте со слизистой оболочкой кишечника и его терапевтическая эффективность коррелируется с концентрацией в просвете кишечника. Эти особенности месалазина позволили разработать и успешно применять местную терапию в виде свечей, микроклизм как в острый период, так и при поддерживающей терапии.

Препараты 5-АСК можно разделить на 3 группы. К первой группе относятся Сульфасалазин и Олсалазин, которые высвобождаются под действием кишечной флоры и действуют в толстой кишке. Ко второй группе можно отнести Мезакол, Салофальк, Ровазу. Высвобождение этих препаратов зависит от рН среды и их действие локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке. К третьей группе относиться препарат Пентаса - который высвобождается медленно и действует на протяжении всего кишечника:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Препарат | Механизм высвобождения | Место действия |
| |  | | --- | | Сульфасалазин  Олсалазин | | под действием кишечной флоры | толстая кишка |
| |  | | --- | | Мезакол | | Салофальк | | Роваза | | |  | | --- | | при рН > 7 | | при рН > 5.6 | | подвздошная кишка, толстая кишка |
| Пентаса | медленное освобождение | тонкая и толстая кишки |

Механизм действия препаратов 5-АСК основывается на противовоспалительном эффекте, который реализуется через ингибирование образования простагландинов, снижения синтеза цитокинов: IL–1, IL-2, IL -6, фактора некроза опухолей, торможение липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, снижение продукции свободных радикалов.

Показания к применению препаратов 5-АСК: первичная терапия при легкой степени активности НЯК, первичная терапия в комбинации со стероидами при средней и тяжелой степени активности НЯК, поддерживающая терапия при НЯК

В нашей стране наиболее часто из препаратов 5-АСК используются сульфасалазин, салофальк и пентаса. Как отмечалось ранее, сульфасалазин применяется в терапии НЯК в течение 60 лет. Расщепление сульфасалазина на месалазин и сульфапиридин зависит от состава кишечной флоры и происходит только в толстой кишке. При локализации воспаления в слепой и восходящих отделах толстой кишки (у детей раненого возраста) эффективность сульфасалазина значительно снижается.

Салофальк - действующее вещество данного препарата является месалазин. Препарат представляет собой таблетки, покрытый оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока. Его особенностью являются отсутствие сульфокомпонента, что снижает количество побочных эффектов. Активация салофалька происходит при изменении кислотности среды выше 6. Место действия салофалька преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке.

Пентаса – на российском рынке этот препарат представлен относительно недавно. Действующее вещество также является месалазин, заключенный в микрогранулы, устойчивые к кислой среде желудка. Пентаса высвобождается медленно, постепенно по ходу кишечника, начиная с двенадцатиперстной кишки. При этом изменения уровня внутрипросветного рН и ускорение транзита при диарее не влияют на скорость высвобождения препарата. Благодаря этим особенностям пентаса обеспечивает высокую терапевтическую концентрацию на протяжении всей тонкой и толстой кишки.

При лечении неспецифического язвенного колита дозы препаратов 5-АСК подбираются индивидуально. Обычно доза сульфасалазина составляет 50-60 мг/кг/день, максимальная суточная доза, при которой не отмечается развитие побочных эффектов до 6 г/день. Дозировка месалазина составляет от 20 до 50 мг/кг/день, максимальная суточная доза 4 г/день. При данных дозировках терапия длится от 1 до 3-х месяцев. Салофальк и Пентаса применяются при местной терапии в свечах, микроклизмах: свечи- 250-500мг-1-2 раза в день, микроклизмы –2-4 мг 1 р/день. Местная терапия проводится в течение 14 - 28 дней, при необходимости возможно назначения повторных курсов местной терапии. Поддерживающие дозы 5-АСК при неспецифическом язвенном колите составляют половину от терапевтической дозы: сульфасалазин 20мг/кг/день, месалазин 10 мг/кг/день. Поддерживающую терапию назначают длительно, от 6 месяцев до 2-х лет при отсутствии активности воспаления.

Побочные эффекты при использовании месалазина встречаются достаточно редко, (1-3 %). При этом отмечаются боли в животе, диарея, метеоризм, тошнота, рвота, панкреатит. Также встречаются аллергические реакции в виде кожного зуда, аллергической сыпи. Бронхоспазм, перикардит, миокардит, интерстициальный нефрит встречаются крайне редко, их частота по литературным данным составляет 0,1-0,5 %. Для предупреждения развития побочных эффектов не рекомендуется превышать максимально допустимые терапевтические дозы препаратов, контролировать состояние периферической крови (общий анализ крови 1 раз в 2 недели). Также необходимы повторные биохимические анализы крови, включающие определение уровня общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, электролитов, сывороточного железа

У некоторых больных невозможно добиться улучшения состояния при монотерапии в средних терапевтических дозах. Для преодоления этого последовательно увеличивают дозу аминосалицилатов, а затем назначают **кортикостероидные препараты**. Препаратами выбора являются преднизолон и его метилированные аналоги, которые оказывают иммунодепрессивное действие на разных этапах иммуногенеза. Механизм действия кортикостероидов основывается на противовоспалительном эффекте, снижении образования простагландинов, ингибировании образования и действия цитокинов: IL-1, IL-2, IL-3, фактора некроза опухолей, стабилизации лизосомальных мембран, снижении проницаемости капилляров, улучшении микроциркуляции.

Показаниями к применению кортикостероидов при неспецифическом язвенном колите являются отсутствие эффекта от терапии месалазином при легкой степени активности, первичная терапия при средней и высокой степени активности (в сочетании с месалазином). Лечение кортикостероидами часто осложняется множественными побочными эффектами. К наиболее частым из них относятся: подавление гипоталамо-гипофизарной системы, синдром Кушинга, артериальная гипертензия, остеопороз, пептические язвы, электролитные нарушения, стероидный диабет. Побочные эффекты носят дозозависимый характер и нарастают при увеличении длительности гормональной терапии. Для их профилактики необходим контроль состояние периферической крови, биохимических показателей, электролитного состояние крови.

В последние годы начали применяться местнодействующие кортикостероиды (беклометазон, будесонид, флутиказон), которые незначительно всасываются в кишечнике, хорошо метаболизируются в печени при первом прохождении и лишены многих побочных эффектов системных кортикостероидов.

Дозы глюкокортикоидов при лечении неспецифического язвенного колита для перорального и/или парентерального приема составляют при назначении преднизолона 1-2 мг/кг/день, метилпреднизолона 25-30 мг/день. Для местной терапии возможно использование преднизолона в свечах 20-40 мг 1 раз/день и/или, в микроклизмах 20 мг на 60-100 мл жидкости 1раз/день, Гидрокортизон обычно используется только при местной терапии в микроклизмах 100мг на 60-100 мл воды 1 раз/день. Длительность терапии: при пероральном приеме составляет 2-3 недели, затем необходимо постепенное снижение дозировки препаратов по 10 мг в неделю до уровня 0,75 мг/кг/день. В дальнейшем снижение проводится по 5 мг в неделю вплоть до полной отмены препарата. При этом доза 5-АСК не должна быть ниже 1/2 терапевтической дозы.

Применение гормональной терапии может привести к развитию гормональной зависимости, при которой положительный эффект или отсутствует или сменяется реактивацией воспалительного процесса на фоне снижения дозы или отмены кортикостероидной терапии. Выделяют две формы гормональной зависимости неспецифического язвенного колита (по отношениям к стероидам) гормонорезистентная форма, которая является первичной и гормонозависимая форма, которая часто бывает вторичная. При этом чувствительность к препаратам 5-АСК может быть сохранена или отсутствовать. Для преодоления гормональной зависимости применяют повышенные дозы глюкокортикоидов, пульс-терапию.

По данным литературы, 20–35% больных резистентны к проводимому лечению базисными средствами. В этих случаях применяют препараты резерва – **цитостатики** (циклоспорин, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат). Механизм действия у этих препаратов отличается друг от друга. Азатиоприн и 6-меркаптопурин воздействуют на естественные киллеры, метотрексат нарушает синтез РНК и ДНК клеток, циклоспорин угнетает продукцию цитотоксических лимфоцитов и ингибирует интерлейкины IL-2, и их рецепторы.

Показаниями к применению иммунодепрессантов при неспецифическом язвенном колите являются гормоно-резистентные и гормоно-зависимые формы. Данные об их эффективности противоречивы.

Дозы иммунодепрессантов при лечении неспецифического язвенного колита по данным разных авторов сильно различаются. Обычно азатиоприн назначается по 1-2 мг/кг/день, 6-меркаптопурин по 1,5 мг/кг/день. Режим дозирования устанавливается индивидуально. Однако у этих препаратов эффект от терапии отмечается через 3 месяца. Метотрексат применяется по 2,5 мг/день, терапевтический эффект у метотрексата отмечается гораздо раньше, чем у азатиоприна, через 3-4 недели. Циклоспорин обычно применяется коротким курсом, для прерывания активности процесса, с последующим переходом на иммунодепрессанты пролонгированного действия.

Токсические эффекты при использовании антидепрессантов очень разнообразны. К ним относятся анорексия, тошнота, рвота, угнетении кроветворения, кожная сыпь, артралгии, миалгии, панкреатит, токсический гепатит, синдром холестаза, оппортунистические инфекции, лимфоаденопатия, артериальная гипертензия, токсическое поражение почек, парастезии, тремор. Тяжесть проявления побочных эффектов иммуносупрессоров ограничивает их применение в лечении неспецифического язвенного колита. Для их предупреждения необходимо контролировать функцию кроветворения, печени, почек. Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, включающий в себя определение уровня общего белка, белковых фракций, печеночных ферментов, щелочной фосфатазы, мочевины, креатинина, глюкозы, белков острой фазы, необходимо проводить 1 раз в неделю.

Воспаление при НЯК характеризуется повышенной выработкой цитокинов – интерлейкинов, фактора некроза опухоли TNFa (ФНОα) и пр., что объясняет успешное применение в лечении **антагонистов рецепторов ИЛ-1** и **моноклональных антител к TNFα** (талидомид, оксипентифуллин). Наиболее перспективным оказался рекомбинантный ИЛ-10, который уменьшает также продукцию TNFα. Однако должны быть определены строгие показания к назначению этих препаратов и схемы лечения.

Из биологических препаратов, разрешенных для клинического применения во многих странах мира, известен **инфликсимаб (ремикейд)** – химерическое моноклональное антитело IgG1. Механизм действия препарата обусловлен ингибированием выработки ФНОα, который способен индуцировать продукцию и секрецию других провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов. Инфликсимаб, в отличие от существующих иммуносупрессоров, индуцирует потенциальную противовоспалительную и локальную иммуномодулирующую активность, но не системную иммуносупрессию. При введении инфликсимаба наблюдают быстрый клинический эффект (через 3 –7 сут.) и значительное улучшение состояния слизистой оболочки толстой кишки. Назначение инфликсимаба показано при рефрактерных ко всем видам терапии и свищевых формах болезни Крона (эффективность 57 –68%). При тяжелых формах болезни Крона показано однократное внутривенное введение в дозе 5 мг/кг, при свищевых формах – троекратное введение с интервалом 2 и 4 нед (неделя 0,2,6) в той же дозе. Целесообразность применения инфликсимаба при НЯК изучается, результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности препарата и при этом заболевании.

В последние годы получены данные о том, что ключевую роль в возникновении и непрерывном течении воспаления в кишечнике играет лейкотриен В4 – один из метаболитов арахидоновой кислоты. В связи с этим, проводились исследования по лечению больных с НЯК **препаратами, блокирующими образование лейкотриена В4** – эйкозопентаеновой кислотой, зилеутоном, эйканолом. По предварительным данным, эти препараты улучшали результаты комплексного лечения, потенцируя действие базисных средств.

Описаны результаты исследований по применению **препаратов альфа-фетопротеина** в комплексном лечении больных НЯК в течение 30 дней парентерально в дозе 4 мкг/кг массы. Экспериментальные данные свидетельствуют об иммуносупрессорной активности этого белка, установлена способность АФП снижать реакции Т-зависимого гуморального и клеточного иммунитета, что имеет немаловажное значение, поскольку в иммунопатогенезе НЯК отмечается значимость таких факторов, как активация местной выработки аутоантител к эпителию толстой кишки с изменением соотношения секреции IgG и IgA в сторону повышения IgG, что приводит к активации комплемента и клеточной цитотоксичности; региональная активизация Т-лимфоцитов. 100 % больных, получавших препарат АФП в комплексном лечении НЯК отмечали несомненное улучшение общего самочувствия. Позитивные изменения состояния пациентов основных групп приходились, ориентировочно, на 10-14 сутки лечения. У пациентов основных групп, получавших в комплексном лечении АФП, по окончании курса лечения была достигнута компенсация или субкомпенсация исследуемых лабораторных показателей (гематологических, биохимических и иммунологических).  Анализ иммунологического мониторинга позволил установить снижение гиперрергических реакций иммунной системы у пациентов основных клинических групп за счет достоверного снижения уровня IgG и активированных цитокинам эндотелиальных и комплементзависимых иммунных клеток (CD54+; CD11b+). У 32,1% больных НЯК к концу лечения произошла полная нормализация стула (качественно и количественно). У остальных пациентов с НЯК и болезнью Крона удалось достигнуть частичной ремиссии (стул 3 раза в сутки) с компенсацией общего состояния больных. При этом у 32,1% пациентов удалось в 2-3 раза снизить дозы кортикостероидных препаратов, а у 7,1% больных добиться полной отмены кортикостероидов.

Главным правилом, которое необходимо соблюдать при лечении НЯК, считается достаточная продолжительность лечения. После достижения клинико-эндоскопической ремиссии больные нуждаются в длительном лечении с целью профилактики рецидивов заболевания поддерживающими дозами препаратов 5-АСК, реже гормонов, так как длительность приема этих препаратов ограничивают системные побочные проявления и малая эффективность в поддержании длительной ремиссии. В большинстве случаев именно отказ от пролонгированной терапии приводит к новому обострению. Длительность **противорецидивной терапии** зависит от характера течения заболевания, частоты рецидивов и может составлять от 6 мес. до 2 лет. В клинике пролонгированную терапию сульфасалазином лимитируют аллергические реакции и гематологические нарушения, препарат приходится отменять и назначать 5-аминосалициловую кислоту, поэтому обязательным является исследование крови каждые 2 нед. на начальном этапе, а в последующем 1 раз в месяц.

Несмотря на постоянно расширяющийся спектр лекарственных препаратов для лечения НЯК, около 30% больных в любой популяции резистентны к консервативной терапии. Резистентным к лечению может оказаться любой больной, и практически альтернативным методом лечения в данном случае будет оперативное вмешательство. Причиной резистентности к лечению можно считать отсутствие достоверных критериев для выбора того или иного лечебного подхода. Выбор препарата и его лечебной дозы осуществляют в зависимости от выраженности клинических симптомов, общего состояния пациента, от локализации и активности воспалительного процесса. При этом подбор терапии проводят опытным путем на протяжении длительного времени, ориентируясь чаще всего на динамику клинических симптомов, которые зачастую не отражают истинную картину воспаления в кишке. Этих критериев явно недостаточно для подбора индивидуального лечения. Многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что даже при сходных общеклинических характеристиках течение НЯК отличается значительным полиморфизмом, что проявляется началом заболевания в разном возрасте, разной протяженностью воспалительного процесса, наличием у ряда больных системных проявлений, разной частотой рецидивирования и длительностью ремиссии. В последнее время определены критерии резистентности по данным HLA-типирования, по данным изучения цАМФ в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки, индексов пролиферации, иммунологических исследований. Однако эти исследования не могут проводиться у широкого круга больных и не могут быть использованы в качестве скрининговых тестов для оценки эффективности и своевременной коррекции проводимого лечения. Описаны исследования по поиску дополнительных критериев, позволяющих выбирать оптимальную тактику лечения, оценивать его эффективность и корректировать проводимую терапию на основе изучения качественного состава короткоцепочечных жирных кислот в кале у больных НЯК.

**Схема лечения НЯК базисными препаратами**

|  |  |
| --- | --- |
| **Дистальные формы** | |
| Местное лечение: - сульфасалазин в клизмах по 3-4 г. - или препараты 5-АС по 3-4 г/сут. (Салофальк в клизмах по 2-4 г. и в свечах по 500 и 250 мг, Пентаса в свечах по 1 г) - или гидрокортизон по 125 мг 1-2 раза в сутки в микроклизмах, свечи с преднизолоном по 30-40 мг/сут., будесонид 2 мг/сут в микроклизмах | |
| **Распространенные формы** | |
| Легкое течение | Сульфасалазин 4-6 г/сут или месалазин 3-4 г/сут внутрь в 3-4 приема в течение 8-12 нед., при отсутствии эффекта преднизолон 30-40 мг/сут в течение 2-4 нед. с еженедельным снижением до 10 мг в дальнейшем поддерживающая терапия 5 мг/сут до клинического выздоровления  + местное лечение |
| Среднетяжелое течение | Сульфасалазин 6-8 г/сут или месалазин 4 г/сут в 3-4 приема +  системные глюкокортикоиды (преднизолон 30-40мг/сут в течение 2-4 нед. с ежедневным снижением до 10 мг, в дальнейшем поддерживающая терапия 5 мг/сут до клинического выздоровления), при отсутствии эффекта циклоспорин 3,5-4,5 мг/кг/сут внутрь  + местное лечение |
| Тяжелое течение | Системные глюкокортикоиды парентерально (преднизолон 240-360 мг/сут или гидрокортизон 400 мг/сут) до 10 дней, при отсутствии эффекта циклоспорин 2-3 мг/кг/сут внутривенно  +  инфузионная терапия (гемодез, хлорид калия 4-6 г/сут из расчета сухого вещества, глюконат кальция 3 г/сут из расчета сухого вещества, дисоль, трисоль, регидрон) + антибиотики (метронидазол 100 мл 0,5 % раствора 1 раз/день внутривенно) при положительной динамике преднизолон внутрь 30-40 мг/сут с еженедельным снижением до 10 мг, в дальнейшем – поддерживающая терапия 5 мг/сут до клинического выздоровления + сульфасалазин 4-6 г/сут или месалазин 3-4 г/сут  + местное лечение |
| **Поддерживающая терапия** | |
| Сульфасалазин 2 г/сут или салофальк 1,0-1,5 г/сут местно или внутрь (1 г в таблетках + 500 мг в свечах) 1-2 года | |

Арсенал лекарственных препаратов, применяемых для лечения НЯК, активно расширяется. Лечение больных с язвенным колитом должно быть строго индивидуальным с учетом характера заболевания, распространенности процесса, степени тяжести обострения и чувствительности пациента к тем или иным препаратам. В то же время месалазин и глюкокортикоиды не утратили своих позиций и остаются наиболее эффективными лекарственными средствами. Стандартный подход заключается в том, что на начальном этапе, при невозможности провести индивидуальный подбор лечения, больным язвенным колитом назначают препараты 5-АСК, а затем при непереносимости или отсутствии эффекта — глюкокортикоиды. Лекарственные средства вводят как системно, так и местно для купирования активного воспаления и поддержания ремиссии.

При выборе лекарственных средств и их оптимального сочетания необходимо основываться на следующих характеристиках заболевания у конкретного больного:

* распространенность (локализация) патологического процесса в кишечнике;
* степень тяжести обострения (легкая, средняя, тяжелая), которая коррелирует с распространенностью воспалительных изменений и клиническими проявлениями;
* эффективность использованных ранее лекарственных средств (при предыдущем обострении и до начала назначаемой терапии);
* наличие внекишечных проявлений (последние наиболее выражены при тяжелых формах заболевания).

Такой подход предусматривает комплексное воздействие, а не монотерапию, практикуемую в настоящее время. Необходимы дальнейшие исследования по сочетанному и комбинированному лечению язвенного колита, определению его составляющих, выработке показаний к дифференцированному назначению лекарственных препаратов.

**Вспомогательные препараты при лечении НЯК и их характеристика**

|  |  |
| --- | --- |
| Антибактериальные препараты | Полусинтетические пенициллины (ампициллин, петрексил) - 0,5-1 г внутривенно или внутримышечно каждые 4-6 ч не более 2 нед., метронидазол 1-1,5 г/сут - 4-6 нед. (предположительно обладает также иммуномодулирующим действием). Использование антибиотиков показано при осложненном течении НЯК. |
| 4-Аминосалициловая кислота | Парааминосалициловая кислота. Результаты лечебного применения 4-АС идентичны 5-АС (77 и 81% соответственно). Механизм действия этого препарата при язвенном колите не известен. |
| Ингибиторы лейкотриена В4 | Используются рыбий жир, эйкозопентаеновая кислота, зилеутон, а также ректально 50 мл 10% эмульсии (эйканол). Положительный эффект достигается у больных с легкой и среднетяжелой атакой. |
| Анестетики амино-амидной группы (лидокаин, ропивокаин) | Влияют на воспаление у больных язвенным колитом, изменяя нервный компонент воспалительной реакции, высвобождение эйкозаноидных медиаторов, подавляя адгезию лейкоцитов. Применяются ректально при дистальных формах НЯK. По данным ряда исследований, ремиссия может быть достигнута в 100% случаях. |
| Стабилизаторы тучных клеток (кромогликат натрия) | Kромогликат натрия стабилизирует тучные клетки, подавляя дегрануляцию. Лечение местное по 400 мг в клизме у больных дистальным язвенным колитом с высоким уровнем эозинфилов в биоптатах. |
| Иммуноглобулины | Обеспечивают антителами против неидентифицированных инфек ционных агентов или кишечно-ассоциированных антигенов. Применяются для блокады Fc-рецепторов, усиления активности естественных киллеров и Т-супрессоров, снижения аутоантител. В неконтролируемых испытаниях получен эффект от внутривенных трансфузий 2 г/кг массы тела в течение 2-5 дней, затем 200-700 мг/кг каждые 2 нед. в течение3-6 мес. Применение IgG в клизмах при дистальном колите в течение 2 нед. положительного результата не дало. |
| Репаранты (короткоцепочечные жирные кислоты, глутамин, медь) | Смысл лечения заключается в преодолении дефицита дополнительным введением короткоцепочечных жирных кислот. При сочетанном применении масляной кислоты и 1 г 5-АС в клизмах наблюдали синергизм в действии этих препаратов и повышение лечебной эффективности. Возможна коррекция с помощью диеты, обогащенной пищевыми волокнами - Plantago ovata (мукофальк). Для ускорения репаративных процессов применяли глутамин, являющийся энергетическим субстратом для энтероцитов. Апробированы свечи с глутамином 2 г/сут в течение 3 нед. С этой же целью применяли препараты меди (презатид ацетат меди - пептидомедный комплекс, стимулирующий заживление кожных ран). Проведено испытание 1%, 0,1% раствора препарата, который обеспечивает симптоматическое улучшение у больных с легким и умеренным язвенным колитом вдвое чаще, чем плацебо. |
| Цитопротекторы (сукральфат, висмут) | Сукральфат - цитопротективный мукополисахаридный барьерный агент, который может защищать слизистую от адгезии, стимулируя или изменяя секрецию слизи, кровоток и высвобождение простагландинов. Он защищает энтероциты от внутрипросветных желчных солей, ферментов или других цитотоксических веществ. Используется ректально. Сукральфат в дозе 10 г обладал сходной эффективностью с 4 г 5-АС, 20 г препарата были идентичны метилпреднизолону. Предполагаемый механизм действия субсалицилата висмута связывают с повышением целостности слизистой и уменьшением бактериальной адгезии. Используют клизмы по 432-928 мг металлического висмута в сутки. |
| Антиоксиданты (тазофелон) | Проведено испытание тазофелона - мощного антиоксиданта - в клизмах у 188 больных язвенным колитом в течение 4 нед. Эффект получен у 54%, что позволяет считать это направление в терапии достаточно перспективным. |
| Никотин | Действует на слизеобразование, кровоток и иммунную систему. Применение его чрескожно в виде аппликации 15-25 мг/сут в сравнении с плацебо у 72 больных левосторонним язвенным колитом давало положительный эффект, но наблюдались частые побочные явления. Применены клизмы тартрата никотина 3 мг и 6 мг. Через 1 мес. выраженное уменьшение симптомов. Побочные явления были легкими, а концентрация никотина в крови незначительной. |

При наличии невротических реакций больным неспецифическим язвенным колитом назначают **седативные средства** (бромиды, корень валерианы)и **транквилизаторы**. В случаях тревожности, депрессии применяют мепротан (андаксин, мепробамат) по 200 мг 3 раза в день или триоксазин в дозе 300 мг по 2 - 4 раза в день. Вместо них иногда используют хлордиазепоксид (элениум) по 5 мг на прием. Седативное и гипногенное действие оказывают также седуксен, валиум, апаурин (по 2 - 5 мг 2 - 3 раза в день). При наличии у больных выраженной тревоги, страха, а также тошноты и рвоты могут использоваться небольшие дозы **нейролептиков** - производных фенотиазина (например, аминазин).

При лечении поносов используют **антидиарейные средства.** Эффективен реасек (ломотил), представляющий собой соединение производного кодеина - дифеноксилата гидрохлорида с атропина сульфатом. Препарат назначают по 1 - 2 таблетки 3 раза и день в течение 2 - 4 нед. Хорошим антидиарейным свойством обладают таблетки кодеина фосфата (по 15 - 30 мг 3 раза в день), которые лучше принимать в сочетании с висмутом и танальбином. С целью нормализации функции кишечника необходимо назначать **спазмолитики** (но-шпа, платифиллин, церукал и др.), однако данные препараты необходимо применять с предосторожностью, потому что они могут способствовать возникновению острой токсической дилятации толстой кишки.

Больным неспецифическим язвенным колитом необходимо повышенное количество **витаминов** не только для восполнения недостачи в организме, но и с целью ускорить дезинтоксикацию, положительно воздействовать на другие стороны патологического процесса, в том числе на синтез стероидных гормонов, который нарушается при поражении кишечника. Особенно важно применение витаминов группы В. При этом больным чаще назначают тиамин по 10 - 20 мг в день внутрь и вводят 0,05% раствор витамина В12 по 1 мл внутримышечно. При кишечных кровотечениях показан витамин К, причем если даже содержание протромбина в крови не снижено. Лечение витаминами рекомендуется проводить 2-недельными курсами с интервалом 1 - 2 мес. При анемии их следует сочетать с **препаратами железа**. Уменьшение массы тела более чем на 15% от исходного или нормального требует **внутривенных инфузий** смесей аминокислот (альвезин, м-риамин, полиамин и др.), которые содержат составе незаменимые аминокислоты, белковых гидролизатов. При отсутствии гиперлипидмии можно в качестве энергетического материала парентерально вводить жировые эмульсии (интралипид, липофундин, липофизан и др.) с концентрированными растворами глюкозы, которые благоприятно и быстро действуют на азотистый баланс. При отсутствии внутривенного питания острая потеря 30% исходной массы тела приводит к смерти в 100% случаев. Инфузионная терапия проводится в течение нескольких дней или недель в зависимости от состояния больного и лабораторных биохимических исследований. **Гемотрансфузии** показаны с целью борьбы с анемией и как гемостатическое средство. Переливание консервированной крови производятся по 250,0 мл с интервалом 3-4 суток. Кроме гемотрансфузий с целью борьбы с анемией применяются перентериально аскорбиновая кислота, препараты кобальта, фолиевая кислота.

Рекомендуется применение **ферментных препаратов**, не содержащих желчных кислот (панкреатин, трифермент, мезим-форте и др.). С целью лечения кишечного дисбактериоза применяются **эубиотики** - бифидумбактерин, бифакол (5 доз 2 раза в день за 30 минут до еды), на 1.5 - 2 месяца.

Для лечения неспецифического язвенного колита, протекающего в форме проктита, применяют помимо микроклизм и свечей с препаратами 5-АСК **микроклизмы** из раствора фталазола (5 - 10 таблеток на 30 - 50 мл кипяченой воды вводят утром и вечером). Широкое применение нашли микроклизмы из 0,3% раствора колларгола, обладающего вяжущими и бактерицидными свойствами. 60 - 100 мл препарата вводят в прямую кишку сразу же после стула и больной должен удержать его не менее получаса. Микроклизмы из колларгола особенно показаны в период стихания острых явлений. Курс лечения обычно равняется 2 нед. С успехом проводится лечения микроклизмами из рафинированного подсолнечного масла, бальзама Шостаковского, масла из семян шиповника, облепихового масла. Все эти средства назначают после ликвидации острого процесса в кишечнике (по 30 мл).

Эффективны, особенно на ранних стадиях развития заболевания, повторные курсы **гипербарической оксигенации** каждые 10-14 месяцев по 6-8 сеансов (в фазу ремисси, при обострении – больше) при рабочем давлении кислорода 1,5-1,7 атм. При неспецифическом язвенном колите легкой и средней тяжести и рецидивирующем течении процесса после третьего курса ГБО наблюдаемая ремиссия составляет в среднем 3,5 года. При среднетяжелой и тяжелой формах неспецифического язвенного колита с хроническим непрерывным течением процесса и тотальным поражением толстой кишки в течение первых трех лет получения ГБО колоноскопически выявляется постепенное уменьшение признаков воспаления в проксимальных отделах толстой кишки и продолжительное сохранение эрозивно-язвенных изменений в дистальных отделах, особенно в прямой кишке. После третьего курса ГБО морфологически наблюдается очищение дна язвы от некротических масс и появление грануляционной ткани. После шестого курса уже выявлялись эпитализация дна язв, формирование крипт, т. е. определялась картина атрофического колита (ремиссия заболевания). В большинстве случаев улучшение состояния и самочувствия ощущается больными не сразу, а через 2 или даже 3 нед. после окончания курса ГБО. В 70% случаев ГБО позволяет отказаться от приема глюкокортикоидов. Гипербарическую оксигенацию следует применять после купирования остроты заболевания в комплексе с медикаментозными средствами и в дальнейшем ежегодно повторять до полного морфологического восстановления слизистой оболочки толстой кишки.

В развитии и течении заболевания важное значение следует придавать психическим нарушениям. Эмоциональные расстройства являются следствием болезни. Длительно существующие симптомы поражения кишечника способствуют развитию вторичных невротических наслоений. Довольно общей чертой можно считать состояние тревоги у больных. Иногда они настолько чувствительны, что даже небольшие неудачи могут вызвать ухудшение симптоматики или рецидив болезни. В таких случаях наиболее благоприятный эффект дает последовательная **психотерапия**, т. е. комплекс психологических воздействий, укрепляющих силы больного в борьбе с болезнью. Важное значение при этом имеют создание терапевтического оптимизма и исключение психической травматизации.

**Хирургическое лечение.**

**Абсолютными показаниями к хирургическому лечению служат:**  
   • перфорация,  
   • кишечная непроходимость,  
   • токсический мегаколон,  
   • абсцесс,  
   • кровотечение,  
   • высокая степень дисплазии или рак толстой кишки.  
**Относительными показаниями к хирургическому лечению служат:**  
   • неэффективность консервативной терапии при выраженной активности,  
   • задержка развития у детей и подростков,  
   • фистулы,  
   • низкая степень дисплазии эпителия.

При этом, как правило, применяются следующие операции:

* паллиативные операции - илеостомия (колостомия при НЯК практически не применяется)
* радикальные операции- субтотальная резекция ободочной кишки с наложением илео- и сигмостомы, колпроктэктомия с илеостомией по Бруку (Brooke) или удерживающей илеостомой по Коку (Kock), колпроктэктомию с илеостомией по Бруку (Brooke) или удерживающей илеостомой по Коку (Kock)
* востановительно-реконструктивные операции

Активной хирургической тактики рекомендуется придерживаться и у детей с тяжелыми формами язвенного колита если нет быстрой положительной динамики на проводимое лечение. У большинства больных к хирургическому лечению прибегают вынуждено, при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии тяжелых форм язвенного колита. В тех случаях, когда заболевание принимает непрерывно рецидивирующую форму, операция приносит избавление от многочисленных страданий.

Самым частым показанием к хирургическому лечению неспецифического язвенного колита остается отсутствие положительного эффекта от проводимой консервативной терапии.

Так как излечения при хроническом неспецифическом язвенном колите можно достичь только при удалении всей толстой кишки, еще недавно единственным выбором при хирургическом лечении была колпроктэктомия. **Колпроктэктомия** удаляет основной источник заболевания - патологически измененную слизистую толстой кишки. Несмотря на то, что после этой операции нет риска развития колоректального рака, такой метод хирургического лечения не получил полного одобрения врачей и пациенты на такие операции соглашаются неохотно. Негативное отношение к этой операции вызвано тем, что стандартным завершением колпроктэктомии является постоянная илеостома. Хотя большинство больных адаптируется к постоянной илеостоме, пациенты трудоспособного возраста испытывают значительные постоянные психологические и социальные проблемы. В настоящее время разработаны операции, позволяющие в значительном числе случаев отказаться о колпроктэктомии.

Более 10 лет в лечении больных с неспецифическим язвенным колитом используется **субтотальная колэктомия с илеоректальным анастомозом**. Эта операция позволяет отказаться от формирования илеостомы. При этом, нервные окончания иннервирующие тазовые органы не повреждаются, нет риска развития импотенции и дисфункции мочевого пузыря. Недостатком субтотальной колэктомии с илеоректальным анастомозом является оставление прямой кишки, рецидивирующий проктит может значительно утяжелять состояние оперированных больных и приводить к плохим послеоперационным функциональным результатам. Помимо этого, у 15 - 20 % больных в последующие годы возможно развитие рака прямой кишки. В 1969 году Кок (Kock) первым предложил идею **удерживающей илеостомы**. При формировании удерживающей илеостомы ободочная и прямая кишка удаляются так же как при стандартной колпроктэктомии. Различия имеются только в методике формирования илеостомы. При создании илеостомы по Коку создается резервуар из кишечной петли, сама стома на передней брюшной стенке формируется с клапаном. Оперированные по этой методике больные периодически опорожняют кишечный резервуар введением зонда через стому. Достоинствами этой методики является сохранение функции удержания кишечного содержимого, самостоятельный уход больных за собой. После этой операции часто наблюдаются неудовлетворительные исходы, у 15% оперированных больных имеется недержание вследствие недостаточности клапана стомы, повторным хирургическим вмешательствам по поводу различных осложнений подвергаются 40 - 50% пациентов. Хорошие функциональные исходы после формирования илеостомы по Куку наблюдаются значительно реже. Илеостомия по Коку показана преимущественно для пациентов перенесших ранее колпроктэктомию и настаивающих на восстановлении функции кишечного удержания или у больных после неудачной попытки формирования илеоанального анастомоза.

В конце 40 годов была предложена **сфинктеросохраняющая операция**. Основными особенностями ее являются: колэктомия из абдоминального доступа; мукозэктомия прямой кишки; низведение подвздошной кишки в анальный канал с формированием илеоанального анастомоза. Первоначально предлагалось, как обычно выполнять колэктомию из абдоминального доступа. Затем, до удаления кишки, через анальное отверстие отделялась слизистая оболочка от мышечного слоя прямой кишки. Важным моментом операции является сохранение мышечной манжетки и анального сфинктера. Непрерывность кишечника восстанавливалась низведением терминального отдела подвздошной кишки через мышечную манжетку и формированием циркулярного илеоанального анастомоза. Потенциальными преимуществом этой операции является удаление всей пораженной слизистой оболочки, сохранение иннервации тазовых органов, отсутствие впоследствии импотенции, отказ от необходимости постоянной илеостомы, сохранение чувствительности анального сфинктера с функцией калового удержания. Эти теоретические предположения не вполне оправдались, до 1980 года было выполнено небольшое количество таких операций с высокой частотой послеоперационных осложнений и непредсказуемыми функциональными результатами. Результаты операции были улучшены после уточнения показаний к подобным операциям, накопления опыта дооперационной подготовки больных, но главным образом благодаря совершенствованию хирургических приемов при выполнении самой операции. Наиболее важным усовершенствованием операции стало создание тазового кишечного резервуара с илеоанальным анастомозом. Предложено несколько видов тазовых резервуаров типа "J", "S" и "W". Изучение функциональных результатов илеоанальных анастомозов с формированием тазового резервуара и без создания резервуара из подвздошной кишки показало, что частота стула у больных со сформированным тазовым резервуаром значительно меньше, чем у пациентов без него, особенно в ранний послеоперационный период.

Выполнение этого хирургического вмешательства по строгим показанием является главным условием получения хороших послеоперационных результатов. Болезнь Крона является противопоказанием для этого хирургического вмешательства. Для удержания полуоформленного стула больные должны иметь хорошую функцию анального сфинктера, которую необходимо до операции оценить при помощи аноректальной манометрии. Наличие гнойных осложнений в промежности является противопоказанием для этой операции. Относительным противопоказанием для хирургического вмешательства является ожирение. Хронологический возраст больного мало влияет на исходы операции, значительно более важным является физиологический возраст и сохранность больного. Удовлетворительные функциональные исходы после операций с илеоанальным анастомозом у значительного числа больных способствовали распространению этого вмешательства. При достаточном объеме кишечного резервуара и хорошо сохраненной функции анального сфинктера обеспечивается хорошее анальное держание с приемлемой частотой дефекации. Частота дефекации колеблется от четырех до девяти раз в сутки, средняя частота шесть раз в сутки. В ночное время стул бывает один или два раза, чаще один раз. Наиболее важным для больных является возможность задержать дефекацию, этот показатель очень вариабелен, и в значительной степени зависит от длительности послеоперационного периода. Недержание в дневное время редко отмечается больными, недержание ночью отмечается у 10 - 15% пациентов. Функциональные результаты операции улучшаются в течение 2 лет после операции. Для улучшения функциональных результатов, больные в послеоперационном периоде принимают синтетические опиоидные антидиарейные препараты, придерживаются диеты с высоким содержанием волокон, дополнительно употребляют пищевые волокна в виде метилцеллюлозы.

Хотя после операции мукозэктомии прямой кишки с низведением подвздошной кишки в анальный канал и формирования илеоанального анастомоза имеются хорошие послеоперационные результаты, имеются различия во взглядах хирургов: на методику выполнения операции, механизмы развития послеоперационных изменений в функционировании анального сфинктера, качество жизни оперированных больных.

Ряд хирургов предпочитает выполнять одновременно резекцию прямой кишки и удаление пораженной слизистой, в отличие от традиционного трансанального удаления слизистой прямой кишки. Преимуществом такой методики операции является отсутствие травматизации оставленной части прямой кишки и анального канала. Резервуар из подвздошной кишки фиксируется к проксимальной части анального канала. Рациональным в этой методике является сохранение слизистой в анальном канале и отсутствие повреждения анатомической целостности анального сфинктера, после операции сохраняется функция анального держания. В некоторых исследованиях было показано, что при оставлении части слизистой анального канала сохраняется анальная чувствительность и функциональные исходы лучше, но проспективными исследованиями это не подтверждено. Очевидный недостаток этой операции в том, что оставленная часть слизистой прямой кишки является источником постоянного риска возникновения повторных рецидивов заболевания в анальном канале и малигнизации. После операции больные должны находится под наблюдением в течение всей жизни. Мукозэктомию не следует выполнять пациентам при обнаружении дисплазии слизистой в прямой кишке, наличие рака в дистальных отделах прямой кишки, распространенной дисплазии толстой кишки и семейном полипозе.

Послеоперационная смертность при хирургическом лечении неспецифического язвенного колита после плановых операций не превышает 2%, при хирургических вмешательствах по срочным показаниям 4-5%, в случаях токсического мегаколона летальные исходы наблюдаются в 17% наблюдений. Гнойные осложнения являются основными в лечении этой категории больных, часто развивается нагноение операционных ран и внутрибрюшные осложнения. Частым осложнением колпроктэктомии с илеостомой по Бруку, удерживающей илеостомой по Коку, илеоанальном анастомозе является кишечная непроходимость, которая наблюдается у 10% больных. У пациентов может наблюдаться замедленное заживление ран, половая дисфункция, мочекаменная болезнь. Поздним осложнением после операции с формированием илеоанального анастомоза с созданием тазового резервуара является его дисфункция, которая выявляется у 10-50% больных оперированных по поводу неспецифического язвенного колита. Это осложнение включает частый стул водянистого характера, императивные позывы, лихорадку и изучено еще недостаточно. Причина этого осложнения неизвестна, определенную роль может играть нераспознанная болезнь Крона, дислокация кишечной флоры и дисбактериоз, первичная и вторичная мальабсорбция, стаз, ишемия, гипопротеинемия и нарушение иммунитета. Короткий курс метронидазола эффективен у большинства больных. Все пациенты после хирургического лечения по поводу неспецифического язвенного колита нуждаются в реабилитации, которая может осуществляться через ассоциации илеостомированных больных и врачей стоматерапевтов, подготовленных в вопросах ухода за илеостомой.