



І. Ю. Головач¹, Є. Д. Єгудіна²

¹ Клінічна лікарня «Феофанія»
Державного управління справами, Київ

² ДЗ «Дніпропетровська державна медична
академія МОЗ України», Дніпро

Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти

Системна склеродермія є рідкісним аутоімунним розладом, який асоціюється з високою захворюваністю та смертністю. Характеризується фіброзом численних органів, зокрема шкіри, опорно-рухового апарату, легень, нирок, серця та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Найчастіше страждає ШКТ (у 90 % випадків). Патогенетичні механізми, котрі беруть участь у цьому захворюванні, охоплюють ендотеліальне ушкодження, васкулопатію і вивільнення цитокінів, які ініціюють імунну відповідь, відкладення колагену і, зрештою, фіброз. До клінічних виявів захворювання належать втрата нормальної перистальтики, гіпотонія, ригідність стінок і м'язова атрофія, які призводять до парезу і дилатації органів ШКТ, надмірного росту бактерій у кишечнику, хронічної кишкової псевдообструкції, діареї, запору. Стравохід є найчастіше ураженою частиною ШКТ, що виявляється гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, езофагітом, ризиком розвитку інтерстиціальних захворювань легень і стравоходу Барретта та потребує ретельного спостереження для раннього виявлення злоякісної трансформації. Варіанти ведення хворих на системну склеродермію з ураженням ШКТ далекі від ідеалу з огляду на короткострокову ефективність і наявність багатьох побічних ефектів. Застосовують інгібітори протонної помпи, прокінетики, антибіотики та ендоскопічні втручання. Необхідно провести додаткові дослідження для виявлення терапевтичних методів, які можуть стримати фіброзний процес на ранніх стадіях захворювання, запобігаючи ускладненням і постійному пошкодженню життєво важливих органів. Протиревматичні препарати, котрі модифікують захворювання, не мають ефекту при ураженні ШКТ.

Ключові слова: системна склеродермія, шлунково-кишковий тракт, патогенез, стравохід, кишечник, діагностика, лікування.

Системна склеродермія (системний склероз, ССД) — аутоімунний розлад, який зумовлює високу захворюваність і смертність. Захворювання характеризується фіброзом багатьох органів, і насамперед шкіри, опорно-рухового апарату, легень, нирок, серця та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Саме ураження ШКТ є чи не найпоширенішим симптомом ССД [48, 75]. Так, 80—90 % пацієнтів із ССД мають гастроінтестинальні (ГІ) вияви, пов'язані з ураженням верхнього та/або нижнього відділів ШКТ. Доведено, що тяжкість ураження ГІ ШКТ є маркером несприятливого прогнозу і ризику смерті у пацієнтів із ССД [1, 9]. Симптоми ураження ШКТ при ССД охоплюють порушення моторики стравоходу, гастропарез, синдром надлишкового бактеріального росту в тонкому і товстому кишеч-

нику, порушення моторики товстої кишки і нетримання калу [4]. Розвиток синдрому мальабсорбції при ССД удвічі підвищує смертність у пацієнтів упродовж 8,5 року після виникнення захворювання [2, 75].

Існує обмежена інформація про чинники ризику розвитку тяжкого ураження ШКТ. Є деякі припущення щодо впливу наявності антитіл до 3 типу мускаринових рецепторів (М3R), анти-U3 RNP і анти-U11/U12 RNP [45]. Неоднорідність клінічної картини хворих на ССД ускладнює стратифікацію ризику та діагностику, а невелика кількість ефективних терапевтичних методів ускладнює лікування [8].

У 2017 р. були оновлені рекомендації експертів щодо лікування шлунково-кишкових розладів, асоційованих із ССД, які надали корисну інформацію для практикуючих ревматологів, гастроентерологів та лікарів загальної практики [55,

83, 92]. Цей огляд присвячено патології ШКТ як важливого клінічному вияву ССД, новим діагностичним та терапевтичним стратегіям.

Патогенез ураження шлунково-кишкового тракту при склеродермії

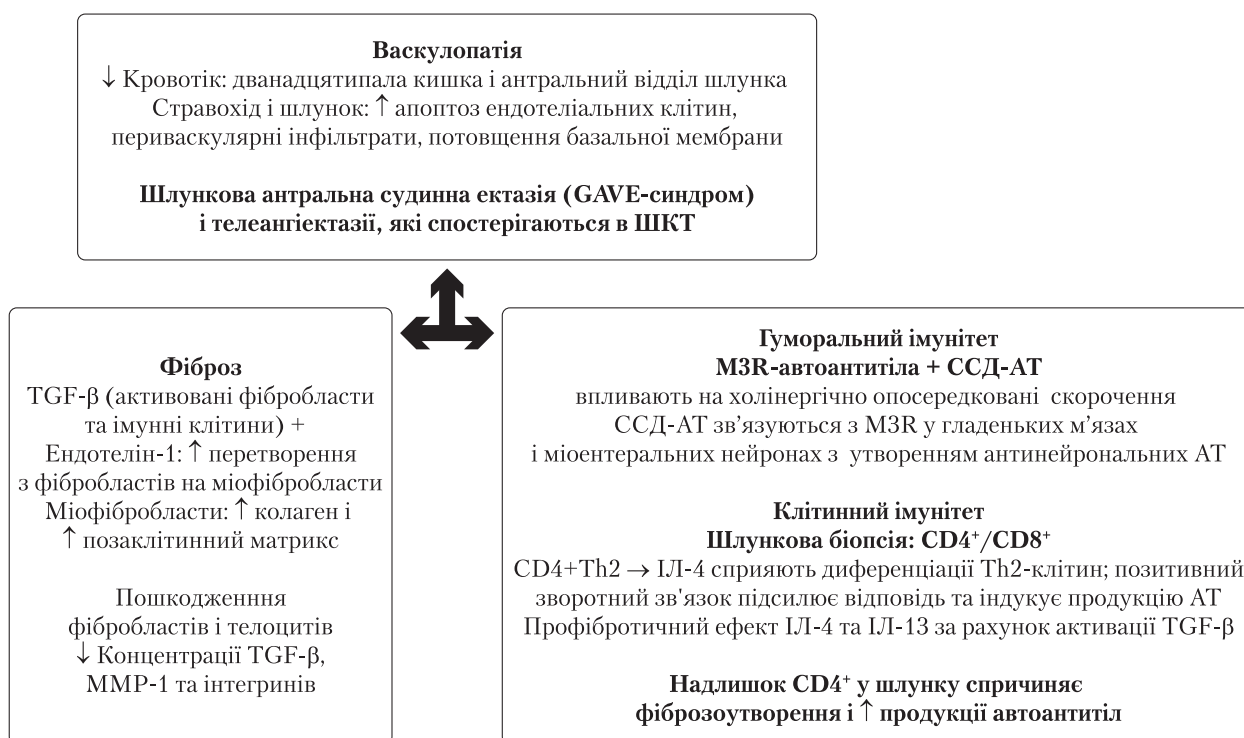
Патогенез ураження ШКТ при ССД охоплює зміни з боку судинного русла, порушення клітинного та гуморального імунітетів і надмірне фіброзування (рис. 1).

Зміни судин. Пошкодження ендотеліальних клітин призводить до вивільнення молекул адгезії та продукції активних форм кисню, що пригнічує вазодилатацію, спричиняючи ішемію та накопичення запальних клітин і макрофагів M2, які індують фіброз позаклітинного матриксу [38]. Судинні зміни при ССД візуалізовані за допомогою капсульної ендоскопії. У дослідженні з участю 50 хворих на ССД пошкодження слизової оболонки шлунка виявили у 86,7% осіб, зокрема GAVE-синдром (Gastric antral vascular ectasia, синдром «кавуна»), ангіодисплазію і телеангіектазії. Крім того, судини тонкої кишки (від дванадцятипалої до клубової) були уражені в 50% випадків [68].

Зміни вродженого та адаптивного імунітету. Хоча в ранніх дослідженнях відзначено діагностичну користь антитіл як маркерів тяжкості за-

хворювання, але роль цих антитіл у патогенезі ГІ-розладів при ССД не було виявлено. Нині доведено, що специфічні автоантитіла пов'язані з такими ускладненнями захворювання, як легенева гіпертензія, пошкодження нирок і порушення моторики ШКТ. У здорових осіб потенціали дії, які поширюються вздовж м'язово-кишкових нейронів, індують вивільнення ацетилхоліну (АХ) у синаптичну щілину нервово-м'язового з'єднання. АХ зв'язується з МЗР, розташованим на кінцевій пластині гладеньком'язових клітин, спричиняючи скорочення м'язів. При ССД функціональний вплив АХ на моторику ШКТ порушується через вироблення патогенних антитіл (див. рис. 1) [95].

Були виявлені антимиоентеральні нейрональні антитіла (антитіло проти МЗР) у пацієнтів із ССД, які асоціювалися з тяжчою формою ураження ШКТ і не були виявлені у пацієнтів з ідіопатичними порушеннями моторики ШКТ [41]. Титри антитіл до МЗР прямо пропорційно корелюють з тяжкістю ГІ-симптомів у пацієнтів з ССД і є потенційно важливим медіатором порушень моторики. Дослідження вказують, що МЗР-автоантитіла при ССД спричиняють нейронні та міогенні дисфункції [95]. Нейропатичні розлади виникають при ранній ССД через IgG автоантитіла до МЗР у м'язово-кишковому



АТ — антитіла; MMP — матриксна металопротеїназа; ССД — системна склеродермія; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ІЛ — інтерлейкіни; МЗР — антитіла до 3 типу мускаринових рецепторів; TGF — трансформівний фактор росту

Рис. 1. Патогенез залучення шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії. Адаптовано [45]

нейроні, що перешкоджає авторегуляторному вивільненню АХ з нейронів [56].

Клітиноопосередковані імунні дисфункції при ССД відбуваються переважно через Т2-хелпери (Th2) CD4⁺ (див. рис. 1) [82]. Цитокіноопосередкована активація фібробластів асоційована з ІЛ-4, ІЛ-13 та інтерфероном- γ (ІФН- γ) [5, 81]. Докази залучення Th2, CD4⁺Т-лімфоцитів у патогенез фіброзоутворення отримано при проведенні біопсії шлунка. В біоптатах виявлено значну тканинну інфільтрацію. Показано, що CD4⁺-клітини індукують фіброз через вивільнення профібротичних цитокінів і прямий вплив на фібробласти [64].

Фіброз. Розвиток фіброзу при ССД має ключове значення у розвитку ССД, прогресуванні недуги та смертності. Проліферація Th2-клітин у тканинах також бере участь у фіброзі, оскільки це призводить до збільшення продукції TGF- β , який продукують активовані фібробласти та імунні клітини. Це спричиняє значний фіброз і перетворення фібробластів на міофібробласти (див. рис. 1) [63]. Міофібробласти згодом виробляють надлишкову кількість колагену I і III типів. Зміни в стінці шлунка пацієнтів із ССД свідчать про тяжкий фіброз, зокрема наявні різні типи колагену, міофібробласти і рясну експресію профібротичних факторів (див. рис. 1) [63]. Кінцевим результатом є порушення поширення нейронального сигналу, а отже, порушення скорочення тканин. Ці специфічні зміни призводять до вегетативних дисфункцій і порушення моторики ШКТ.

Клінічні вияви ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії

Ділянки ШКТ мають різну тяжкість ураження.

Порожнина рота

Клінічні вияви ураження порожнини рота при ССД досить різноманітні. Мікростомія (звуження ротової щілини) і мікрохелія (зменшення товщини губ) є патогномонічними виявами ССД, їх частота становить 50–80 % [50]. Мікростомія зумовлена фіброзом періоральних тканин, впливає на мовлення, жування, провокуючи розвиток стоматологічних захворювань [50]. Установлено, що підвищений рівень антитіл до топоізомерази I корелює з тяжкістю мікростомії [15].

Ксеростомія трапляється у 30–40 % хворих на ССД [25]. У біоптатах слинних залоз у 58 % випадків спостерігали залозистий фіброз, а 23 % відповідали критеріям одночасної наявності синдрому Шегрена. Ксеростомія збільшує час-

тоту зубного карієсу, ускладнює носіння зубних протезів, спотворює смак, спричиняє синдром печії у ротовій порожнині, атрофію слизової оболонки та кандидоз ротової порожнини [50].

Зазначені синдроми зумовлені зниженим рН слини за рахунок ксеростомії і рефлюксу стравоходу. Мікростомія та деформації рук обмежують правильну гігієну порожнини рота, що ще більше погіршує «здоров'я ротової порожнини». Розширення періодонтальних щілин є поширеною рентгенографічною знахідкою у пацієнтів із ССД, причому найчастіше уражується премоларна та молярна зони [28].

Лікування ксеростомії передбачає застосування штучної слини протягом дня, ковтання води малими порціями кожні 10–15 хв, орошення ротової порожнини, використання спеціальної зубної пасти та уникнення прийому лікарських препаратів та інших терапевтичних засобів, які можуть загострювати ксеростомію, наприклад, антигістамінних засобів, спазмолітиків і трициклічних антидепресантів [25, 50]. Для лікування мікростомії виявилися корисними вправи на розтягування рота, масаж і кінезіотерапія [60]. Звичайно, регулярна гігієна та санація порожнини рота є обов'язковим компонентом комплексної терапії для пацієнтів із ССД. При проведенні ортопантомограми у 10–20 % у хворих на ССД виявляють резорбцію нижньої щелепи, ймовірно, через васкулопатію артерій малого калібру та ішемію внаслідок тиску щільної шкіри. Залучення скронево-нижньощелепного суглоба призводить до болю і труднощів з відкриванням рота. Симптоми корелюють із тривалістю і тяжкістю хвороби.

Пацієнти з дифузною формою ССД мають у 25 разів більший ризик розвитку плоскоклітинного раку язика [30]. Крім того, у 25 % пацієнтів із ССД може розвинути орофарингеальна дисфагія внаслідок міопатії нижнього відділу глотки.

Для оцінки ступеня порушення та впливу на якість життя наслідків орофарингеальних симптомів при ССД розроблено низку шкал. Найпоширенішим є профіль впливу здоров'я порожнини рота (Oral Health Impact Profile (OHIP)). Однак шкала оцінки впливу ураження порожнини рота при ССД (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHSS)) є надійнішою, має конструктивну валідність та дає змогу оцінити ступінь інвалідизації пацієнтів із ССД, зумовленою ураженням ротової порожнини [73].

Стравохід

Стравохід є органом, котрий найчастіше уражується при ССД (у 90 % випадків) [8]. Уражен-

ня стравоходу є однією з перших ознак ССД і може виявлятися симптомами дисфагії, одиофагії, печії, регургітації, болем за грудниною, хронічним кашлем та дисфонією [8]. Ці симптоми значною мірою є наслідком структурних і функціональних змін у стравоході, зокрема зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера (НСС), наявності грижі стравохідного отвору діафрагми, зниження або відсутності перистальтики та сухості слизової оболонки. Дилатацію можна побачити вздовж усього стравоходу. Згідно з останніми дослідженнями середнє розширення становить 15–17 мм [103]. Наводимо власне клінічне спостереження: дилатація стравоходу до 30 мм у хворої на ССД із тривалістю захворювання 14 років (рис. 2).

Стравохід може бути залучений як при лімітованих, так і при дифузній формах склеродермії, але, згідно з даними популяційних досліджень, частіше трапляється при дифузній ССД [93]. Поширеність рефлюксу, дисфагії та аденокарциноми становить 34,8, 4,3 і 1,9 % відповідно [8].

Патогенез залучення стравоходу охоплює мікросудинні та запальні зміни гладенької мускулатури, нервів і сполучної тканини стравоходу, які спричиняють фіброз і зрештою — дисфункцію [16, 43].

Зниження або відсутність перистальтики в нижніх двох третинах стравоходу зумовлює розвиток гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у пацієнтів із ССД. Міжнародна робоча група з ГЕРХ недавно опублікувала консен-



Рис. 2. Комп'ютерна томографія черевної порожнини з пероральним контрастуванням стравоходу пацієнтки із системною склеродермією. Спостерігається значна дилатація дистальної нижньої третини стравоходу з його розширенням до 30 мм. Фото з архіву авторів

сусні рекомендації щодо діагностики захворювання [92]: установлення діагнозу ГЕРХ ґрунтується на відповіді на емпіричне лікування антисекреторною терапією. Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на початкову терапію та/або за наявності насторожуючих симптомів (невмисна втрата маси тіла, анемія, біль), необхідно провести додаткові дослідження для вивчення фізіології моторної функції і тяжкості рефлюксу за допомогою манометрії стравоходу з високою роздільною здатністю та амбулаторного моніторингу рН [3, 92]. Отримані дані можуть допомогти у проведенні диференціального діагнозу та визначенні цільової медичної допомоги.

Манометрія стравоходу є золотим стандартом для діагностики порушень моторики стравоходу. Манометричні знахідки при ССД є неоднорідними. Згідно із недавньо проведеними дослідженнями найчастішими ознаками є відсутність перистальтики — 56 %, гіпотензія НСС — 33 %, нормальна скоротлива функція трапляється у 26 % пацієнтів, а неефективна моторика стравоходу — в 10 % [26, 80]. Є дані про перехрест між наявністю уражень стравоходу та аноректальною дисфункцією (визначеною аноректальною манометрією) [59]. Зниження тону НСС спричиняє хронічні рефлюксні зміни, що може призвести до інших ускладнень, таких як рефлюкс-езофагіт, стриктури та стравохід Барретта (рис. 3) [2, 8].

Лікування ГЕРХ передбачає дієтичне харчування, модифікацію способу життя, уникнення погрішностей в їді, вживання алкоголю, тютюнових виробів та харчування протягом 3 год до сну [74]. Препаратами вибору для лікування ГЕРХ є інгібітори протонної помпи (ІПП). Проте більше половини пацієнтів, які отримували ІПП, мали езофагіт низького ступеня активності або рецидивні епізоди рН < 4 [87]. Для резистентних до стандартних доз ІПП пацієнтів дози препаратів підвищують удвічі. Може бути розглянуте додавання H_2 (гістаміну)-блокаторів на ніч або проведення імпедансометрії стравоходу [74]. H_2 -блокатори — ефективні препарати, оскільки продукція кислот уночі значною мірою залежить від вивільнення гістаміну. Проте призначення антигістамінних препаратів є обмеженим у пацієнтів із ксеростомією. Як відомо, прокінетичні агенти поліпшують симптоми ГЕРХ, але клінічні випробування у пацієнтів із ССД не продемонстрували значного клінічного успіху цих засобів. ІПП та прокінетична терапія мають високу ефективність на ранній стадії захворювання, але вони втрачають ефективність за наявності атрофії стравоходу [74].

Якщо симптоми рефлюксу зберігаються, незважаючи на гальмування кислотопродукції, то



ГЕРХ — гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; ССД — системна склеродермія

Рис. 3. Ураження стравоходу при системній склеродермії. Патогенетичний зв'язок із розвитком інтерстиціальної хвороби легень. Адаптовано [26]

рекомендують проводити діагностичне тестування на порушення моторики чи обструкції. Для лікування порушень моторики використовують прокінетичні засоби. Показано, що метоклопрамід підвищує тиск НСС у пацієнтів із ранньою ССД без значного поліпшення моторики [72]. Додавання до терапії домперідону в пацієнтів із ССД з частковою реакцією на ІПП сприяло зниженню частоти і тяжкості симптомів та поліпшенню якості життя [36]. Додавання антацидів продемонструвало аналогічні позитивні результати. Проте домперидон провокує виникнення серцевої аритмії. У США цей препарат заборонений FDA. Показано, що прукралоприд підвищує антро-дуоденальну моторику і може бути варіантом лікування в майбутньому.

Буспірон і баклофен рекомендують як засоби для боротьби зі стійким гастроезофагеальним рефлюксом. У пацієнтів із ССД встановлено, що буспірон різко підвищує тиск НСС, збільшує амплітуду стравохідних скорочень і полегшує акомодацию фундального відділу шлунка. Використання буспірону щоденно протягом 4 тиж полегшує симптоми, пов'язані з рефлюксом [52]. Баклофен збільшує тиск НСС у пацієнтів із ГЕРХ та зменшує кількість рефлюксів, хоча це не вивчали у пацієнтів із ССД.

Хірургічні втручання, такі як лапараскопічна фундоплікація, призначають лише для тяжких випадків. Ефективне лікування захворювань ГЕРХ при системному склерозі потребує мультидисциплінарного командного підходу з участю ревматолога, гастроентеролога та дієтолога.

У разі скарг на дисфагію при ковтанні твердої їжі необхідно насамперед заперечити стриктури

стравоходу [92]. Останні часто є ускладненням погано контрольованої хронічної ГЕРХ. Лікування передбачає оптимізацію терапії ГЕРХ для запобігання рецидиву та погіршення стриктур, однак, якщо пацієнт залишається симптоматичним, то варіантом лікування є ендоскопічна дилатація [74]. У складніших випадках (асиметрія, діаметр < 12 мм або неможливість проходження ендоскопа) можуть бути призначені повторні розширення.

Пацієнти із ССД мають схильність до неконтрольованого перебігу ГЕРХ, стійкого езофагіту і підвищений ризик розвитку стравоходу Барретта. Трирічне спостереження за прогресуванням стравоходу Барретта у пацієнтів із ССД продемонструвало ризик переходу цього стану до дисплазії високого класу або аденокарциноми стравоходу 3% на рік [104]. У разі стравоходу Барретта без дисплазії скринінг можна проводити кожних 3–5 років, у разі дисплазії низького ступеня — кожних 6–12 міс, у разі дисплазії високого ступеня — кожних 3 міс.

У минулому хірургічне втручання було єдиним варіантом лікування дисплазії, але з появою радіочастотної абляції та інших передових ендоскопічних методик рекомендується ендоскопічна ерадикація, навіть за наявності дисплазії високого класу [74].

Залучення стравоходу та інтерстиціальне захворювання легень

Ураження стравоходу в дебюті захворювання може залишатися субклінічним та прихованим. Незважаючи на відсутність симптомів рефлюксу, в хворих на ССД спостерігається дилатація

стравоходу на томографії грудної клітки та анормалії стравоходу при ендоскопії у 30–75 % випадків [97]. Субклінічне залучення стравоходу при ССД привернуло увагу завдяки збільшенню доказів наявності зв'язку між залученням стравоходу та розвитком інтерстиціальної хвороби легень (ІХЛ). ІХЛ при ССД значно обтяжує перебіг захворювання і смертність [85]. Досі не існує однозначного розуміння того, як розвивається ІХЛ, але наявні дані свідчать про те, що ураження стравоходу може бути етіологічним чинником розвитку ІХЛ при ССД [85].

Дослідження прогресування ІХЛ за допомогою оцінки дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю довели, що у пацієнтів з активнішою і симптоматичною рефлюксною хворобою розвивалась тяжча та прогресивна ІХЛ. Проведений ретроспективний огляд, який охоплював понад 400 пацієнтів із ССД, продемонстрував, що ширший діаметр стравоходу корелює зі зменшенням рівня монооксиду вуглецю і функціональною життєвою ємністю легень [85, 92].

Шлунок

Ураження шлунка при ССД виявляється двома найпоширенішими симптомами — гастропарезом і шлунковою антральною судинною ектазією (GAVE-синдром), які формуються внаслідок невропатичного ураження та васкулопатії відповідно.

GAVE-синдром може маніфестувати як залізодефіцитна анемія внаслідок хронічної крововтрати або як невідкладний стан, зумовлений гострою кровотечею [6, 92]. При проведенні ендоскопії GAVE-синдром виявляється у вигляді кількох паралельних поздовжніх стовпчиків розширення капілярів слизової оболонки препілоричного відділу шлунка, які мають характерний вигляд «кавуна». Патолофізіологія GAVE дуже схожа на імуно-опосередковану васкулопатію, яку можна виявити при телеангіектазах або феномені Рейно [57]. Поширеність GAVE становить від 5,7 до 22,3%. GAVE зазвичай виникає в перші роки захворювання, може бути маніфестним виявом ССД. Таким чином, наявність GAVE при ендоскопічному обстеженні є підставою для всебічної клінічної оцінки, дослідження автоантитіл, капіляроскопії нігтьового ложа для оцінки наявності чи відсутності ССД [57]. Терапевтичні заходи щодо GAVE-синдрому часто є консервативними, зокрема прийом препаратів заліза і моніторинг анемії. Якщо консервативна терапія не дала бажаного ефекту, то проводять ендоскопічну терапію, а саме лазерну фотокоагуляцію, аргоноплазмову коагуляцію, ендоскопіч-

не лігування латексним кільцем або радіочастотну абляцію [53]. Хірургічну резекцію антрального відділу шлунка розглядають лише у разі, коли інші терапевтичні заходи є неефективними.

Гастропарез виявляється у 50 % хворих на ССД [8]. Патолофізіологія гастропарезу є багатфакторною і ступінчастою: від пошкодження судин до нейрогенних порушень і міогенної дисфункції [92]. Симптомами гастропарезу є раннє і швидке насичення їжею, здуття, нудота, блювання [92]. Гастропарез може бути підтверджений тривалим спорожненням шлунка при застошуванні візуалізувальних методів дослідження або антродуоденальної манометрії [74]. Спорожнення шлунка також може бути діагностоване за допомогою сцинтиграфії і є рекомендованим тестом для оцінки моторики, при цьому спорожнення через 4 год є надійнішим параметром [27]. Капсульна ендоскопія також є якісним діагностичним методом сповільнення випорожнення шлунка через гастропарез.

Прокінетичні агенти, такі як метоклопрамід і доміперидон, є корисними на ранніх стадіях ССД з розвитком гастропарезу, хоча несприятливі побічні ефекти цих препаратів, зокрема пізня дискінезія, пролонгація інтервалу QT і тахіфілаксія, можуть підвищувати смертність у хворих на ССД [74]. На пізніх стадіях хвороби медикаментозна терапія є зазвичай неефективною. Методом лікування гастропарезу є перкутанна гастростомія [92]. Крім того, однією з основних рекомендацій є модифікація дієти: часті прийоми їжі з високим вмістом розчинних волокон маленькими порціями, уникання жирної їжі [21]. Хірургічні втручання, такі як гастректомія, зазвичай асоціюються з більшим ризиком ускладнень і пропонуються як терапія відчаю [78]. У край тяжких випадках порушення моторики шлунка зі збереженою моторикою кишечника можлива імплантація єюнальної трубки для харчової підтримки [78].

Нові методи лікування, котрі вивчають у популяції пацієнтів з гастропарезом на тлі ССД, спрямовані на контроль симптомів і зниження токсичності. Дослідження показують, що внутрішньовенний імуноглобулін може бути корисним і має багато переваг для пацієнтів з гастропарезом [11]. Як відкриті клінічні дослідження, так і ретроспективний огляд виявили, що внутрішньовенний імуноглобулін може поліпшити симптоми гастропарезу в пацієнтів, рефрактерних до стандартних методів лікування. Встановлено значне поліпшення таких симптомів, як нудота, блювання, раннє насичення та зменшення болю в животі [81, 90]. Застосування такої тера-

пії при порушеннях моторики ШКТ є особливо цікавим у контексті впливу імуноглобуліну на пригнічення синтезу антитіл до МЗР, які, як відомо, мають негативний вплив на моторику ШКТ. Вивчають інші підходи до ведення пацієнтів з гастропарезом. Селективні агоністи рецепторів 5HT₄, такі як пруклоприд, мають вищу спорідненість до рецепторів 5HT₄ і тому вважаються менш кардіотоксичними, ніж цизаприд. Ці препарати зменшують час спорожнення шлунка і поліпшують моторику кишки [49].

Левосульпірид — антагоніст D₂-рецепторів — також застосовують для лікування гастропарезу. Показано, що він знижує час спорожнення шлунка і пом'якшує симптоми гастропарезу, перевершує метоклопрамід і домперидон щодо симптоматичного поліпшення стану пацієнтів з функціональною диспепсією [70]. Однак подібних досліджень у пацієнтів із ССД не проводили.

Грелін є нейрогормоном, який секретується шлунком і тонкою кишкою у відповідь на подразнення рецепторів розтягування, підвищуючи моторику шлунка. Показано, що інфузія греліну полегшує симптоми гастропарезу та прискорює спорожнення шлунка у пацієнтів із ССД, що свідчить про потенційну таргетну терапію [10].

Для лікування гастропарезу часто використовують протиблювотну терапію. Антагоністи серотоніну (ондансетрон, гранісетрон), антагоністи дофаміну (метоклопрамід, домперидон, прохлорперазин), антигістамінні засоби (прометазин, меклизин), бензодіазепіни (лоразепам) і каннабіноїди (дронабінол) посідають важливе місце у менеджменті пацієнтів з гастропарезом [21].

Тонкий кишечник

Тонкий кишечник є другим за частотою залучення після стравоходу органом ШКТ, ураженим при ССД, а дванадцятипала кишка — найчастішою ділянкою ураження (60–88% випадків) [67]. Понад 65% хворих на ССД з ураженням тонкої кишки залишаються безсимптомними тривалий час [8], але згодом приєднуються клінічні ознаки мальабсорбції, зокрема втрата маси тіла, стеаторея, вітамінна і харчова недостатність [17].

Ураження тонкої кишки при ССД може виявлятися хронічною кишковою псевдообструкцією (ХКПО), кістозним пневматозом кишечника, синдромом надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці та єюнальними дивертикулами [57]. Порушення моторики зумовлені як нейропатичними, так і міопатичними змінами через «жорсткість» та знижену активність гладеньких м'язів кишечника. Порушення фізіоло-

гічної регуляції мігруючих моторних комплексів (ММС) у тонкому кишечнику спостерігаються у понад 88% пацієнтів із ССД [31]. Описано перерване або уповільнене поширення нервових імпульсів, зменшення їх частоти та амплітуди скорочення. Судинна ішемія також спричиняє пошкодження нервів, атрофію гладеньких м'язів і в подальшому — фіброз з прогресуючим порушенням моторики [67].

Порушення моторики може призвести до стазу вмісту тонкого кишечника і посилювати колонізацію бактерій, спричиняючи розвиток СНБР, який виявляють у 43–56% пацієнтів із ССД [17]. Його тяжкість корелює з такими симптомами, як нудота, блювання, діарея і здуття живота. Недавно дослідники виявили, що пацієнти, у яких розвивається СНБР, мають порушення моторики ілеоцекального клапана, триваліший час транзиту кишкового вмісту по тонкій кишці і вищий рН порівняно з особами без СНБР [23].

У хворих на ССД може розвинути кістозний пневматоз кишечника (КПК) — рідкісний патологічний стан, який характеризується утворенням множинних газовмісних підслизових або субсерозних кіст у стінці кишки, які можна виявити при проведенні рентгенконтрастного дослідження кишечника [51]. Розвиток КПК зазвичай зумовлений надлишковою продукцією газу внаслідок надмірного росту бактерій, що призводить до підвищеного внутрішньопросвітнього тиску, спричиняючи міграцію газу в стінку кишечника. Руйнування інтралюмінальних кіст може призвести до доброякісного пневмоперитонеуму [105].

Хронічна псевдообструкція кишечника (ХПОК) — синдром, який характеризується порушенням роботи ШКТ із симптомами та ознаками гострої або хронічної непрохідності кишечника за відсутності будь-якої механічної оклюзії просвіту кишки [29]. Хронічна псевдообструкція може бути вторинною щодо атонії, дилатації і затримки транзиту в тонкій кишці. Перфорація кишечника може виникати внаслідок фіброзу і ригідності кишкової стінки. Дивертикули кишки розвиваються внаслідок протрузії стінки кишечника в містах атрофії і фіброзу м'язів [78].

Ступінь ураження тонкої кишки оцінюють за допомогою іриграфії з контрастуванням кишки барієм. Розширені петлі кишечника з ознаками «флокуляції», депонування контрасту, туго наповнення циркулярних складок, потовщення їх є характерними ознаками [31]. Альтернативні способи візуалізації патології тонкої кишки — скінтиграфія, капсульна ендоскопія та комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія ентерографія [17]. Якщо підозрюється СНБР, то необ-

хідно провести бактеріальний посів калу і аналіз для виявлення кислотності та редуруючих речовин або неабсорбованих цукрів у випорожненнях. Специфічним дослідженням для діагностики СНБР є ендоскопія з аспірацією вмісту проксимального відділу тонкої кишки з ростом понад 100 тис. колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл. Ця інвазивна процедура може бути замінена водневим або метановим дихальними тестами. При лабораторних дослідженнях можна виявити анемію, низький вміст вітаміну B_{12} (через мікробне споживання), високий рівень фолатів (через продукцію бактеріями), низький вміст альбуміну, заліза, каротину та селену, що свідчить про дефіцит харчування. Вуглеводне бродіння у кишечнику спричиняє синдром лактоацидозу, підвищену концентрацію молочної кислоти в крові та сечі. Манометрія тонкої кишки дає змогу візуалізувати некоординаційну і порушену активність ММС під час фази натще та після їди. Ці знахідки є найбільш значущими в постпрандіальній фазі і під час голодування [92].

Терапія уражень кишечника при ССД зазвичай спрямована на симптоматичне полегшення симптомів. Основний підхід до лікування СНБР передбачає використання антибіотиків (амоксцилін, ампіцилін, рифаксимін, тетрациклін, норфлуксацин і доксициклін), з них рифаксимін є препаратом вибору [40]. Антибіотикотерапію можна змінювати залежно від симптомів і ступеня порушення моторики. Деяким пацієнтам може знадобитися лише 5–7-денний курс, іншим – триваліший режим через стійку діарею; у середньому тривалість терапії становить 12–14 днів. Пацієнтам із рецидивами СНБР рекомендують періодичні курси антибіотиків за певною схемою – перших кілька днів кожного місяця або через тиждень. Режим антибіотикотерапії слід змінювати для запобігання резистентності та рецидивам. Крім того, може бути розглянуте додавання метронідазолу до терапії, якщо діарея зберігається, незважаючи на модифікації лікування. При псевдообструкції та порушенні моторики корисним є призначення прокінетиків як у гострих, так і в хронічних випадках [29]. Метоклопрамід, домперидон, октреотид і цизаприд використовують для збільшення скоротливої функції та поліпшення транзиту по дванадцятипалій кишці [74].

Виявлено, що октреотид з еритроміцином є ефективним поєднанням щодо поліпшення моторики при ураженні кишечника у хворих на ССД. Проте є дані, що тривале застосування октреотиду може призвести до жовчнокам'яної хвороби та перфорації кишечника [77].

У 2016 р. дослідження *in vitro* показали ймовірні потенційно зворотні зміни ССД-асоційованих кишкових дисфункцій як при нейропатичному, так і при міопатичному ураженні, під час терапії внутрішньовенним імуноглобуліном [56].

Згідно з даними систематичного огляду, в якому оцінено докази ефективності пробіотиків для профілактики або лікування СНБР [107], пробіотики не запобігають розвитку СНБР, але сприяють дезактивації патогенних бактерій, зменшенню концентрації водню і абдомінального болю. Проведено дослідження поширення лактозної мальабсорбції та кореляції між порушенням усмоктування лактози і шлунково-кишковими захворюваннями. Мальабсорбція лактози траплялася частіше у пацієнтів із ССД, а наявність лактозної мальабсорбції корелювала з тяжкими порушеннями моторної функції стравоходу і тонкої кишки [69]. Лактозна елімінація у таких пацієнтів поліпшувала якість життя та зменшувала потребу в медикаментозних препаратах для нормалізації моторики.

Серія клінічних випадків за участю пацієнтів із ССД продемонструвала успішне лікування ХПОК абатацептом. Відзначено поліпшення симптомів і зменшення епізодів псевдообструкції [102].

Дієта відіграє важливу роль у підтримці адекватної моторики кишечника. Для пацієнтів, які страждають на запор, адекватне споживання рідини має вирішальне значення, крім того, ці пацієнти мають уникати харчових продуктів із високим вмістом клітковини і проносних засобів, що може погіршити їх стан [16]. У разі переважання діарейних симптомів слід уникати харчових продуктів, багатих на лактозу [16]. Повне парентеральне харчування (ППН) може мати вирішальне значення, якщо, незважаючи на лікування, не вдалося уникнути псевдообструкції [76]. ППН може підвищити якість життя у довгостроковому періоді у цих пацієнтів.

Хірургічні втручання мають бути максимальними паліативними. Під час їх виконання слід приділити особливу увагу збереженню ілеоцекального клапана і запобігти подовженню ілеусу після маніпуляцій на кишечнику.

Товстий кишечник та пряма кишка

Залучення товстого кишечника діагностують у 20–50 % пацієнтів із ССД. Незважаючи на те, що більшість пацієнтів є безсимптомними, у тих, хто має захворювання з тривалим анамнезом, виявляють тяжчі і серйозні симптоми ураження цих відділів кишечника, такі як діарея, запор і знижений гастроколітичний рефлекс [57].

Симптоми ураження товстої кишки зумовлені порушенням моторики товстої кишки і м'язовою атрофією, ураження власне нервових закінчень має провідний механізм. Вважають, що запалення в стінці кишечника спричиняє фіброз, м'язову атрофію і зрештою — порушення моторики [57]. У тяжких випадках виявляється порушення міоелектричної активності слизової оболонки аж до її відсутності, навіть за умов прямої стимуляції [57]. Гіпокінезія товстої кишки спричиняє значне збільшення часу транзиту вмісту кишки і згодом — стійкий обстипаційний синдром. Запор потенціює надмірний ріст бактерій, що може призвести до мальабсорбційної діареї [32].

Характерним ураженням товстого кишечника при ССД є дивертикульоз, який виникає внаслідок атрофії гладенької мускулатури стінки кишечника, дилатації кишки і втрати гаустрації. Дивертикули мають тенденцію до виразкування, інфікування та перфорації внаслідок копростазу. На пізніх стадіях захворювання, коли стінка кишечника стає ригідною, можна спостерігати псевдорегресію дивертикулів.

Хронічна псевдообструкція кишечника є рідкісним ускладненням ССД. Виникає внаслідок значно порушеної скоротливості товстої кишки, що виявляється як епізодична кишкова непрохідність без будь-якого механічного компонента, незважаючи на ознаки і симптоми істинної непрохідності кишечника [33]. У пацієнтів зазвичай мають місце нудота, блювання, здуття живота. Діагностують ХПОК за допомогою рентгенографічних та манометричних методів досліджень. Хірургічне втручання слід застосовувати лише в стійких до консервативних методів лікування випадках для усунення таких ускладнень, як перфорація кишечника.

Уперше виявлений запор у пацієнта із ССД потребує проведення ендоскопічних та/або інших візуалізувальних досліджень для заперечення злоякісної пухлини, стриктур, дивертикульозу та інших патологій, які вражають товсту кишку [33]. Американське товариство шлунково-кишкової ендоскопії рекомендує проведення колоноскопії у пацієнтів із запорами, якщо вони мають такі тривожні ознаки, як втрата маси тіла, ректальна кровотеча, гем-позитивне випорожнення, обструктивні симптоми, ректальний пролапс або вік > 50 років. Ці тривожні ознаки майже завжди спостерігаються у пацієнтів з ССД [21].

Не існує чітко визначених стратегій для лікування патології товстого кишечника при ССД. Лікування спрямоване на полегшення симптоматики та запобігання ускладненням. Додавання до раціону клітковини є варіантом лікування

у легких випадках запору, але вживання клітковини має обмеження при ССД. По-перше, пацієнти із ССД страждають на гастропарез, а додаткові волокна можуть погіршити його перебіг. По-друге, клітковина може збільшити здуття живота і метеоризм, оскільки волокно сповільнює час транзиту по кишці. По-третє, у тяжких випадках додаткова клітковина може призвести до копростазу [18].

Що стосується ролі проносних засобів, то стимулювальні проносні засоби, наприклад, сена та бісакодил, зазвичай кращі, ніж осмотичні проносні засоби, такі як лактулоза. Останню рекомендують застосовувати лише протягом короткого періоду при її гарній переносності. Осмотичні проносні засоби можуть погіршити електролітний дисбаланс [18]. Серед прокінетичних засобів препаратом вибору є метоклопрамід, його можна розглядати для тривалого використання, якщо не спостерігаються неврологічні побічні ефекти. Також можливе використання домперидону і прукалоприду [32].

Попередні дослідження продемонстрували, що агоністи рецепторів серотоніну є ефективними агентами стимулювання моторної функції кишечника, однак кардіотоксичність обмежує їх використання. У кількох дослідженнях оцінювали безпечність та ефективність прукалоприду для рефрактерного запору [49]. При прийомі прукалоприду за допомогою опитувальника UCLA GIT 2.0 виявлено більше число рухів кишечника, зниження рефлюксу і здуття живота. В осіб без ССД прукалоприд зменшував виразність абдомінальних симптомів за наявності функціональних порушень кишечника [61]. Прукалоприд мав сприятливий профіль безпечності та переносності, за даними шести рандомізованих контрольованих клінічних випробувань [22]. Його розглядають як перспективний препарат для лікування порушень моторики ШКТ при ССД.

Піридостигмін — інгібітор ацетилхолінестерази можна також застосовувати при порушеннях моторики ШКТ [65]. Є дані щодо його ефективності та доброї переносності, особливо за наявності запору [7].

Агоністи гуанілатциклази, наприклад, силденафіл, підвищують рівень цГМФ в епітелії кишечника, збільшують секрецію і нормалізують транзит вмісту кишечника [94]. Експертна група з функціональних розладів травлення провела огляд ефективності та безпечності лінаклотиду (агоніст рецепторів гуанілатциклази) та розробила оновлений консенсусний звіт для лікування пацієнтів із СПК з переважанням запору [83]. Рекомендовано приймати його безперервно.

Хоча цей препарат ще не вивчали при ССД, доцільність його застосування можна розглядати у пацієнтів із рефрактерним запором.

Хірургічне втручання вважають останнім заходом у лікуванні ХПОК, оскільки тривала післяопераційна обструкція кишечника може перешкоджати процесу відновлення. Резекцію товстої кишки рекомендують лише у пацієнтів з тяжкою псевдообструкцією та перфорацією. Інноваційною терапією у лікуванні ХПОК є електростимуляція. Продемонстровано відновлення моторики та зменшення транзитного часу в пацієнтів із запорами при застосуванні цього методу [109].

Пряма кишка є третім за частотою ураження органом при ССД. У 50–70 % пацієнтів із ССД можна виявити аноректальні симптоми. У більшості випадків у патологічний процес залучається внутрішній анальний сфінктер (ВАС), що призводить до таких симптомів, як нетримання калу, запор і ректальний пролапс [37]. Нетримання калу при ССД виникає внаслідок структурних та нейрогенних змін. ВАС у пацієнтів із ССД є тоншим, ніж у здорових осіб, розвивається його атрофія, виявлено його недостатнє кровопостачання. Отже, васкулопатія відіграє важливу роль у функціональному та структурному ураженні ВАС [98]. Крім того, порушення моторики ВАС може бути не лише наслідком первинної патології м'язів або нейронів, а і вторинним процесом, пов'язаним з ішемією або запаленням муральної оболонки [88]. Ці гіпотези ґрунтуються на кількох дослідженнях біоптатів глибоких ректальних тканин пацієнтів із ССД. Виявлено, що в ураженні прямої кишки важливу роль відіграють аномальна нейропровідність, виснаження нейротрансмітерів і проліферація опасистих клітин [62]. Аномалії первинних нейронів спостерігаються в аноректальних тканинах до проліферації фібробластів та відкладення колагену в ШКТ. Зниження ректально-анального інгібіторного рефлексу є ще одним доказом локального неврологічного дефіциту при ССД. Це парадоксально спричиняє нетримання калу, оскільки локальна рефлекторна система не може розслабитися у відповідь на розтягнення [59].

Установлено асоціацію між ССД-пов'язаним нетриманням калу і тривалістю захворювання, СНБР, запором [39, 94, 99]. Отже, контроль уражень товстої кишки може поліпшити симптоми нетримання калу при ССД. Порушена функція сфінктера спричиняє запор, прогресування фіброзу і м'язова атрофія — порушення релаксації та обмеження розтягування кишки, слабкість підслизової оболонки і хронічне напруження стінки прямої кишки та ВАС можуть призвести до рек-

тального пролапсу, зумовлюючи нетримання калу [32]. Саме таким багатофакторним процесом є симптом нетримання калу при ССД [99]. Манометричні дослідження дають змогу виявити знижений тиск анального сфінктера в спокої з порушенням ректаноанального інгібувального рефлексу і нормального тиску стиснення.

Модифікація дієти може нормалізувати рухливість кишечника і стабільність ВАС, зменшуючи нетримання калу. Антидіарейні препарати слід використовувати обережно, оскільки вони можуть посилити запор і спричинити пролапс прямої кишки. Останнім часом показана ефективність стимуляції сакрального нерва методом акупунктури у хворих на ССД з нетриманням калу [20]. Рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження, опубліковане в 2014 р., продемонструвало, що стимулювання заднього великого-мількового нерва може бути альтернативним ефективним методом нейромодуляції та полегшення симптомів нетримання калу при ССД [19].

У недавно проведених дослідженнях оцінено ефективність аноректальної біофідбек-терапії або біологічного зворотного зв'язку щодо поліпшення симптомів нетримання калу при ССД порівняно з пацієнтами з такою самою патологією функціонального характеру [24]. В обох групах хворих виявлено значну ефективність біофідбек-терапії, оцінену за допомогою індексу тяжкості нетримання фекалій, відчуття контролю над випорожненням та якості життя [100]. Під час біофідбек-терапії відбувається навчання пацієнта розслабленню або скороченню м'язів тазового дна в момент, коли це потрібно. Цей метод лікування слід застосовувати на початку ведення хворих із ССД-асоційованим нетриманням калу. На рис. 4 наведено механізми залучення прямої кишки та товстої кишки при ССД.

Печінка

Захворювання печінки трапляється досить рідко при ССД (у 1,5 % пацієнтів) [8]. Із уражень печінки найчастіше (у 76,1 % випадків) виявляють первинний біліарний цироз (ПБЦ) [96]. Інші ураження печінки при ССД охоплюють рідкісні стани: вузлову регенеративну гіперплазію печінки, ідіопатичну порталну гіпертензію, спонтанний розрив, масовий інфаркт печінки та обструкцію печінкового протоку, пов'язану з васкулітом [66]. Ще рідше патологія печінки може бути представлена автоімунним гепатитом (АІГ) [79; 89]. Оскільки ураження печінки при ССД досить рідкісні, підвищений вміст ферментів печінки слід розглядати як вияв супутнього гепатиту або медикаментозної токсичності.

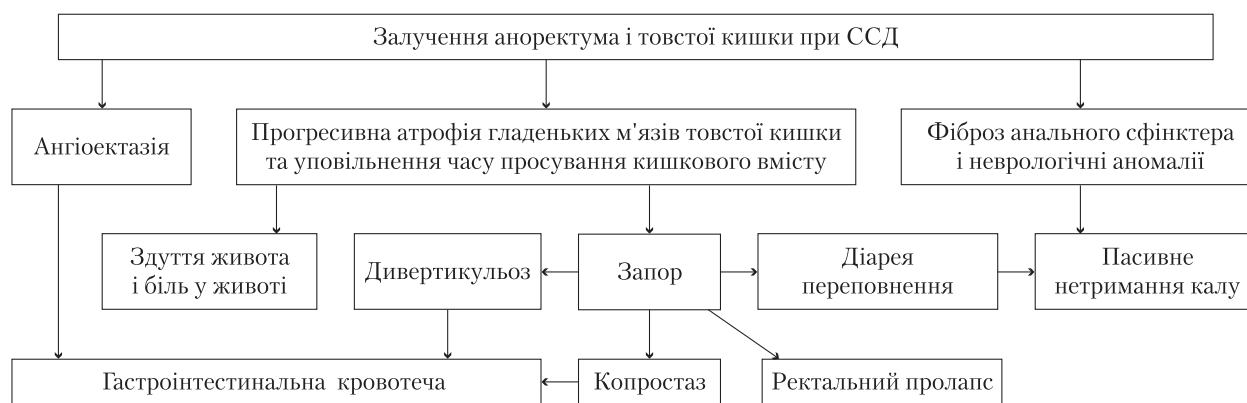


Рис. 4. Механізми залучення в патологічний процес прямої кишки і товстої кишки при системній склеродермії. Адаптовано [33]

ССД є найбільш поширеним аутоімунним захворюванням, виявленим у пацієнтів з ПБЦ (7–17%) [47]. Лімітована форма склеродермії трапляється у 70–90% випадків [86]. Антимітохондріальні антитіла властиві як ССД, так і ПБЦ. Чутливість цього аналізу становить 94% [46, 53]. Антицентромерні антитіла також виявляють як при ССД (у 90% випадків при лімітованій формі), так і при ПБЦ (у 30%) і у 80% випадків ССД, асоційованої з ПБЦ (ССД-ПБЦ) [58].

Пацієнти із ССД-ПБЦ зазвичай старшого віку (середній вік – 62,7 року), мають більшу тривалість захворювання (середній вік дебюту – 16,2 року) і жіночої статі [13]. Антинуклеарні антитіла, анти-GP210 і анти-SP100 є високоспецифічними для ПБЦ і є його маркерами [106]. При скринінгу пацієнтів із ССД на наявність ПБЦ більш специфічними є анти-SP100 та анти-GP210, а не антимітохондріальні антитіла [106]. У дослідженні 817 пацієнтів із ССД комбінація АМА і анти-SP100 підвищила чутливість діагностики ПБЦ з 81,3 до 100,0%. Біопсія печінки необхідна лише для діагностики, коли немає ПБЦ-специфічних антитіл.

Хворі на ССД з позитивним результатом тесту на наявність антимітохондріальних антитіл, нормальною концентрацією сироваткового білірубину, лужної фосфатази і трансаміназ мають бути обстежені кожних 1–2 роки для раннього виявлення ознак та симптомів ПБЦ, наприклад, мають свербіж і стомлюваності [54]. Немає доказів того, що регулярне УЗД печінки або еластографія печінки є корисними для цих пацієнтів [87].

Захворювання печінки повільніше прогресують у пацієнтів із ССД-ПБЦ порівняно з пацієнтами з ізольованим ПБЦ, однак загальна виживаність не відрізняється, оскільки спостерігається збільшення смертності у пацієнтів із ССД від непечінкових подій. Швидкість розвитку спон-

танного бактеріального перитоніту також збільшується в групі ССД-ПБЦ [86].

Урсодезоксихолева кислота (13–15 мг/кг маси тіла на добу) є препаратом вибору для лікування ПБЦ. Трансплантація печінки рекомендована для пацієнтів з пізньою стадією захворювання. Інші способи лікування є невизначеними і не доведеними, а деякі продемонстрували негативні результати. Додавання до урсодезоксихолевої кислоти преднізолону і буденозиду сприяло гістологічному поліпшенню на ранній стадії захворювання. Однак дослідження з тривалими спостереженнями ефективності такої комбінації відсутні. Показано, що суліндак і бензафібрат поліпшують деякі печінкові проби в сироватці крові в групах пацієнтів з недостатньою реакцією на урсодезоксихолеву кислоту [34].

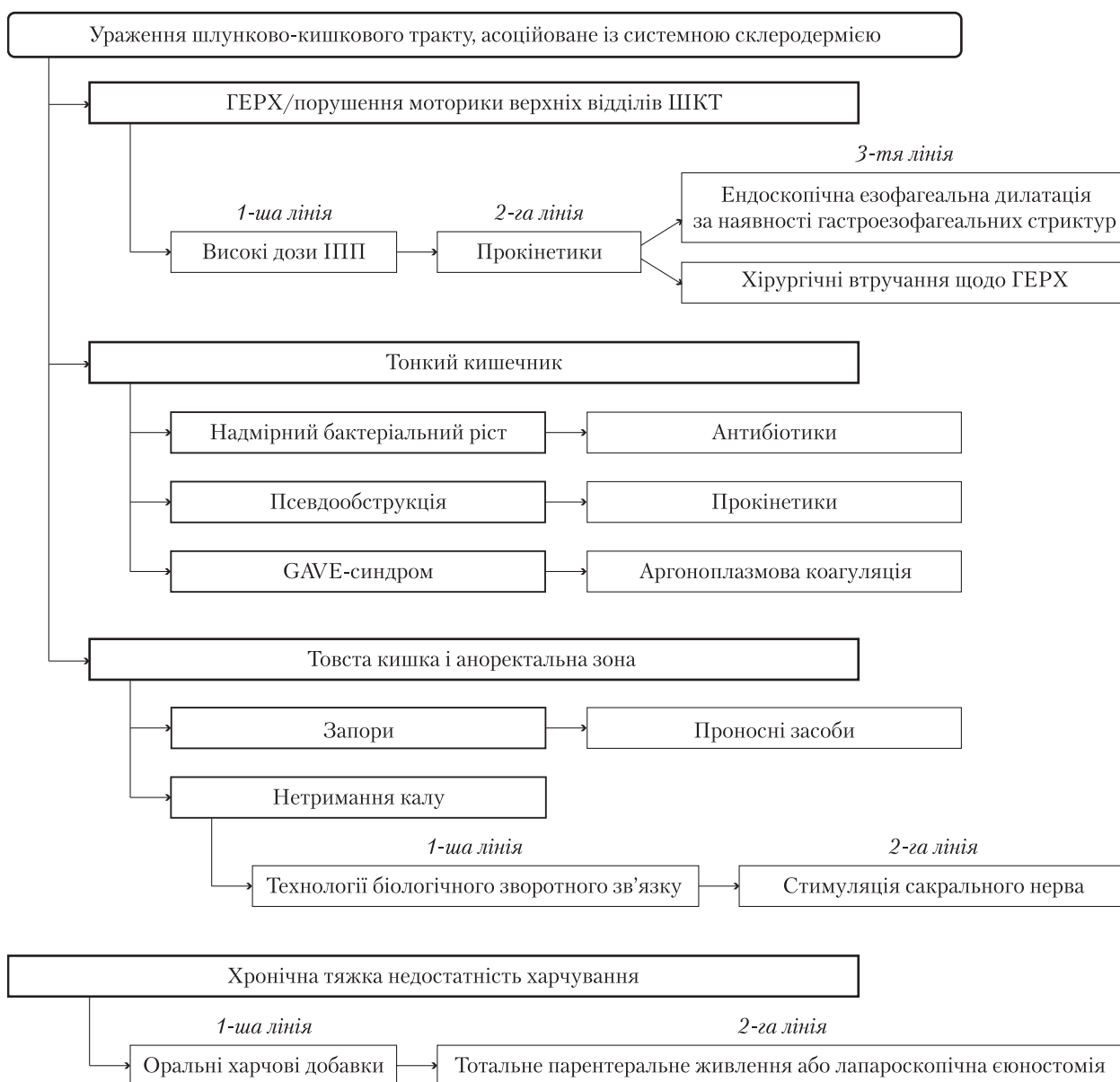
У когорті пацієнтів з АІГ і ССД 80% хворих мали лімітовану форму склеродермії [12]. За даними Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL), АІГ слід запідозрити у пацієнта з гострим або хронічним захворюванням печінки, особливо за наявності гіпер- γ -глобулінемії та інших аутоімунних захворювань [34]. За допомогою спрощених діагностичних критеріїв міжнародної групи з аутоімунних гепатитів є можливість встановити чи заперечити цей діагноз у хворих на ССД. Критерії на користь АІГ: підвищений рівень γ -глобулінів, IgG, наявність ознак гепатиту при гістологічному дослідженні печінки, відсутність маркерів вірусного гепатиту, наявність антиядерних антитіл (ANA), антитіл до гладеньких м'язів (SMA), антитіл до печінково-ниркових мікросомальних антигенів 1 типу (анти-LKM1), перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (pANCA), розчинного антигену печінки (SLA/LP) [44]. Лікування АІГ слід починати з преднізолону в дозі 0,5–1,0 мг/кг маси тіла на добу в комбінації з азатіоприном у дозі 50 мг/добу

через 2 тиж після початку терапії глюкокортикоїдами (ГК). Залежно від токсичності та реакції доза азатиоприну може бути збільшена до 2 мг/кг маси тіла на добу, особливо за зниження дози ГК [86].

Підшлункова залоза

Симптоми ураження підшлункової залози при ССД описані набагато менше, їх часто плутають із симптомами СНБР [53]. Для ССД фіброз підшлункової залози не є характерною ознакою. ССД спричиняє екзокринну панкреатичну недостатність, яка рідко є клінічно значущою [45]. За-

лучення підшлункової залози може виявлятися як гострий панкреатит, безболісна недостатність підшлункової залози або постійне і неухильне зниження екзокринної функції з частими больовими нападами [8]. Зниження панкреатичної секреторної функції виявлено у 33–61% пацієнтів із ССД, що спричиняло діарею [31]. Методи оцінки екзокринної функції підшлункової залози охоплюють визначення рівня сироваткової панкреатичної ізоамілази, параамінобензойної кислоти, фекальної еластази та ультрасонографію. Випадки панкреонекрозу, гострого геморагічного



GERD — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; ІПП — інгібітори протонної помпи; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; GAVE — шлункова антральна судинна ектазія

Рис. 5. Сучасні алгоритми лікування патології шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії. Адаптовано [35, 55]

Таблиця. Гастроінтестинальні вияви при системній склеродермії та терапевтичні стратегії

Локалізація	Клінічний вияв	Симптом	Лікування/Оцінка стану
		Звуження ротової щілини	Труднощі із жуванням і відкриванням рота
Порожнина рота	Гіпофункція слинних залоз	Ксеростомія Порушення ковтання Аспірація	Вправи на розтягування рота Ковтання води, зрошення Штучна слюна Консультація стоматолога Ортопантомограма
		Порушення моторики	Рефлюкс Кашель
Стравохід	Зниження тиску нижнього стравохідного сфінктера	Рефлюкс Дисфагія	Модифікація способу життя Інгібітори протонної помпи Блокатори H ₂ -рецепторів Метоклопрамід Моніторинг рН Фундоплікація
			Капсульна ендоскопія Манометрія стравоходу Ендоскопічна оцінка обструкції Метоклопрамід Домперидон Прукалоприд Буспірон
Шлунок	Гастропарез	Раннє насичення Постпрандіальний біль Блювання Абдомінальний біль	Дослідження евакуації вмісту шлунка Дослідження повного кишкового транзиту Капсульна ендоскопія Модифікація способу життя Протиблювотні препарати Метоклопрамід Домперидон Прукалоприд Левосультіприд Цизаприд
		Синдром надмірного бактеріального росту	Здуття живота Діарея Метеоризм
Тонкий кишечник	Псевдообструкція	Абдомінальний біль Нудота Здуття живота	Водневий/метановий дихальний тести Дослідження повного кишкового транзиту Рифаксимін Норфлуксацин Амоксицилін Метронідазол Пробіотики
		Мальабсорбція	Візуалізація кишечника Голод Інфузійна терапія Корекція електролітного дисбалансу Емпірична антибіотикотерапія Відміна провокувальних препаратів Оперативне втручання
			Модифікація способу життя Оцінка наявності синдрому надмірного бактеріального росту
Товстий кишечник	Порушення моторики	Запор	Дослідження повного кишкового транзиту Капсульна ендоскопія Модифікація способу життя Стимуловальні проносні засоби Лінаклотид Піридостигмін Прукалоприд Оперативне втручання
		Гіпотензія анального сфінктера	Модифікація способу життя Біофідбек-терапія Стимуляції сакрального нерва Антидіарейна терапія (лоперамід)

панкреатиту і хронічний панкреатит у пацієнтів із ССД переважно зумовлені ураженням сфінктера Одді, а саме його стенозом [42].

Мікростомія, ксеростомія, рефрактерні гастропарези, СНБР і псевдообструкції кишечника асоційовані зі зменшенням маси тіла, недоїданням і синдромом мальдигестії у хворих на ССД. Виявлено, що 15–18% пацієнтів із склеродермією мають виснаження та недоїдання. Пацієнтів із ССД слід регулярно обстежувати на предмет недостатності харчування, оскільки недоїдання корелює з кількістю скарг, коротшою тривалістю захворювання, ригідністю оральної апертури і тяжкістю захворювання [14]. Якщо пацієнти не можуть підтримувати нормальний індекс маси тіла шляхом перорального прийому їжі, то можна застосувати ентеральне харчування через еюностому або парентеральне харчування.

Конфлікту інтересів немає.

Автори не одержували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів чи інших форм винагород.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – І. Г.;

збір та обробка матеріалу – Є. Є.; написання тексту – І. Г., Є. Є.

На рис. 5 наведено сучасні алгоритми лікування уражень ШКТ при ССД [35], а у таблиці підсумовані основні гастроінтестинальні вияви при ССД та терапевтичні стратегії.

Отже, діагностика та лікування уражень ШКТ у хворих на ССД є цариною активних досліджень. Поява чутливіших методів діагностики, їх доступність дають змогу вченим і дослідникам виявити важливі клінічні підгрупи при цьому захворюванні. Нові методи лікування уражень ШКТ при ССД поліпшують прогноз та виживаність пацієнтів. Формування гастроінтестинальних виявів і ускладнень у пацієнтів із ССД відбувається під впливом багатьох чинників, які взаємодіють. Однак фундаментальною основою ПІ-ушкоджень є аутоімунне запалення, формування васкулопатії, надмірне фіброутворення та порушення всіх ланок імунітету [101].

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу www.sgastro.com.ua

И. Ю. Головач¹, Е. Д. Егудина²

¹ Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев

² ГУ «Днепропетровская государственная медицинская академия» МЗ Украины, Днепр

Поражение желудочно-кишечного тракта при системной склеродермии: диагностико-лечебные аспекты

Системная склеродермия является редким аутоиммунным расстройством, которое ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью. Характеризуется фиброзом многочисленных органов, включая кожу, опорно-двигательный аппарат, легкие, почки, сердце и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Чаще всего страдает ЖКТ (в 90% случаев). Патогенетические механизмы, участвующие в этом заболевании, охватывают эндотелиальное повреждение, васкулопатию и высвобождение цитокинов, инициирующих иммунный ответ, отложение коллагена и, в конечном счете, фиброз. К клиническим проявлениям заболевания относятся потеря нормальной перистальтики, гипотония, ригидность стенок и мышечная атрофия, приводящие к парезу и дилатации органов ЖКТ, чрезмерному росту бактерий в кишечнике, хронической кишечной псевдообструкции, диарее, запору. Пищевод является чаще всего пораженной частью ЖКТ, что проявляется гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, эзофагитом, риском развития интерстициальных заболеваний легких и пищевода Барретта и требует тщательного наблюдения для раннего выявления злокачественной трансформации. Варианты ведения больных системной склеродермией с поражением ЖКТ далеки от идеала, учитывая краткосрочную эффективность и наличие многих побочных эффектов. Применяют ингибиторы протонной помпы, прокинетики, антибиотики и эндоскопические вмешательства. Необходимо провести дополнительные исследования для выявления терапевтических методов, которые могут задержать фиброзный процесс на ранних стадиях заболевания, предотвращая осложнения и постоянное повреждение жизненно важных органов. Противовоспалительные препараты, модифицирующие заболевания, не имеют эффекта при поражении ЖКТ.

Ключевые слова: системная склеродермия, желудочно-кишечный тракт, патогенез, пищевод, кишечник, диагностика, лечение.

I. Yu. Golovach ¹, Ye. D. Yehudina ²

¹ Clinical Hospital «Feofaniya» State Management of Affairs, Kyiv

² SI «Dnipropetrovsk Medical Academy» MH of Ukraine, Dnipro

Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic aspects

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune disorder that carries a high morbidity and mortality. It is characterized by fibrosis of multiple organs including skin, musculoskeletal system, the lungs, kidneys, heart and gastrointestinal (GI) tract. Among those organs, GI tract is the most commonly affected where up to 90 % of SSc patients have GI involvement. Pathogenetic mechanisms implicated in this disease include endothelial damage, vasculopathy and cytokine release triggering immune response, collagen deposition and ultimately fibrosis, the hallmark of the disease. Clinical manifestations of the disease, including dysmotility, hypotension, rigidity of the walls and muscle atrophy, resulting in paresis, dilatation, excessive growth of intestine bacteria, chronic intestinal pseudo-obstruction, diarrhea, constipation. The esophagus is the most commonly affected part of the GI tract, manifested by gastroesophageal reflux disease, esophagitis, risk of interstitial lung disease and Barret's esophagus, the latter necessitating close surveillance for early detection of malignant transformation. The management options for the GI manifestations of SSc are far from ideal given the short-term efficacy and limiting side effects; these include proton pump inhibitors, prokinetics, antibiotics and various endoscopic interventions. Further research is needed to identify therapeutic modalities that arrest the fibrotic process early in the disease, thus preventing complications and permanent damage to vital organs. Disease modifying antirheumatic drugs have no benefit and effect in GI tract lesions in SSc.

Key words: systemic sclerosis, gastrointestinal, pathogenesis, esophagus; colon, diagnosis, management.

Контактна інформація

Сгудіна Єлизавета Давидівна, д. мед. н., доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2019 р.