

А.Е. Дорофєєв, Н.В. Драгомирецька¹, Г.М. Іжа¹, О.О. Рассохіна

УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ ТА ХВОРОБІ КРОНА

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»¹, Одеса, Україна

Реферат. *Наведені дані власних досліджень та літератури, відносно проблеми уражень гепатобіліарної системи у хворих із неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона. Припущено, що гепатобіліарна патологія впливає на клінічний перебіг, тривалість та ефективність терапії хронічних запальних захворювань кишечника.*

Ключові слова: *захворювання кишечника, гепатобіліарна патологія*

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК), до яких відносять неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК), залишаються однією з найбільш складних та невирішених проблем сучасної гастроентерології та проктології. Постійний інтерес до вивчення хронічних захворювань кишечника зумовлений зростанням захворюваності на цю патологію у світі. Так, згідно сучасним даним, в країнах Західної Європи частота НВК складає 6-15 нових випадків на 100000 населення. Поширеність ХК у світі складає 50-70 випадків на 100000 населення. Більшість хворих – це особи віком 20-40 років [3, 6]. Статистичних даних щодо поширеності ХЗЗК в Україні досі не має. Слід зауважити на тому, що існуючі у світі епідеміологічні дані не завжди відповідають дійсності, оскільки вищезазначені захворювання мають широкий спектр позакишкових проявів, що значно ускладнює їх діагностику [2, 4]. Збільшується вплив негативних зовнішніх факторів, генетичні мутації, що призводять не тільки до росту частоти ХЗЗК, але й позакишкових уражень, та інвалідизуючих ускладнень, що обумовлює високу актуальність, необхідність глибокого вивчення даної проблеми [8, 9]. Широка розповсюдженість ХЗЗК, важкість диференційної діагностики та недостатня ефективність існуючих методів лікування диктують необхідність глибокого вивчення клінічних особливостей та механізмів розвитку системних уражень у хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона, розробці індивідуалізованих схем діагностики та лікування таких хворих.

Позакишкові ураження при ХЗЗК носять системний характер, відображають важкість захворювання, обумовлюють якість життя та довготривалий прогноз для хворих на ХЗЗК. Порушення кишкового слизового бар'єру, підвищене антигенне навантаження, порушення цитокінової ланки гомеостазу, активація імунних клітин, надлишковий синтез циркулюючих імунних комплексів можуть сприяти формуванню поза-

кишкових уражень при ХЗЗК, в тому числі гепатобіліарної системи. Проте на сьогоднішній день немає однозначної думки про причини розвитку системних уражень у хворих на НВК та ХК. Найчастіше вони виникають на тлі ураження кишечника. Проте деякі позакишкові ураження можуть бути індукованими біологічною терапією, після припинення якої відбувається їх регресія. У 5-10% пацієнтів ЗЗК відмічається чіткий взаємозв'язок між терапією біологічними агентами й розвитком системних позакишкових уражень [3, 5]. Однак на сьогодні механізм розвитку системних уражень при ХЗЗК, обумовлений біологічною терапією, також залишається достименно невідомим. ХЗЗК є мультифакторними захворюваннями, які провокуються комбінованими впливами факторів зовнішнього середовища та генетичної схильності. У той же час НВК та ХК є полігенними хворобами, при цьому деякі локуси, що обумовлюють виникнення цих патологій співпадають. Генетичну схильність до ХЗЗК пов'язують з поліморфізмом генів NOD2/CARD15, DLG5, TNF- β , TLR4, IL-1, IL-10, а також Toll-like рецепторів (TLR3, TLR4) [6]. Обговорюється вплив генетичної схильності як у разі виникнення ХЗЗК, так й у розвитку певних системних уражень гепатобіліарної системи. Подальше вивчення генетичних маркерів й асоціацій ЗЗК з системними ураженнями буде не тільки поглиблювати знання патогенезу хвороб, але й сприяти ранній діагностиці, виявленню груп ризику.

Серед позакишкових проявів ХЗЗК певне місце займають ураження печінки та жовчовідних шляхів. Ураження гепатобіліарної системи неоднорідні та мають різні патогенетичні механізми формування. Різноманітність проявів варіює від метаболічних - неалкогольна жирова хвороба печінки, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) - до аутоімунних - первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), первинний біліарний цироз (ПБЦ), аутоімунний гепатит. Також серед уражень печінки виділяють холангіокарциному, лікарський гепатит, вірусний гепатит С, цироз печінки [13]. Загальними патогенетичними механізмами ураження печінки при ХЗЗК є бактеріємія та антигенемія в портальній системі. Так, внаслідок підвищення проникності слизової оболонки кишечника збільшується кількість ендотоксинів, що надходять до печінки, згодом збільшується кількість аутореактивних клітин та продукція прозапальних цитокинів, що призводить до різно-

манітних морфологічних змін [7, 10]. Але слід акцентувати увагу на тому, що ураження печінки та жовчовивідних шляхів різноманітні, неоднорідні та мають різні патогенетичні механізми формування патологічного процесу. У зв'язку з чим доцільно користуватися наступною класифікацією уражень гепатобіліарної системи при ХЗЗК: метаболічні ураження (неалкогольна жирова хвороба печінки, ЖКХ), аутоімунні ураження (ПСХ, первинний біліарний цироз (ПБЦ), аутоімунний гепатит), супутні ураження (лікарський гепатит, вірусний гепатит С).

Метаболічні ураження, такі як неалкогольна жирова хвороба печінки, розвиваються внаслідок змін метаболізму печінкової клітини на фоні хронічної ендогенної інтоксикації, а ЖКХ – внаслідок порушень метаболізму і хімізму жовчі. Серед перелічених метаболічних уражень гепатобіліарної зони значне місце посідає стеатоз печінки, особливо у хворих на НЯК, який сягає від 20 до 50% хворих. Стеатогепатит виникає внаслідок мальабсорбції, порушень вуглеводного, жирового й білкового видів обміну. Проведені морфологічні дослідження доводять, що печінковий стеатоз у хворих на НВК характеризується появою великих крапель жиру без помітних запальних змін і чітких ознак прогресування стеатозу в цироз [11]. Найчастіше спостерігається безсимптомний перебіг захворювання, при об'єктивному обстеженні хворого визначається гепатомегалія. Стеатоз печінки розглядають як ускладнення ХЗЗК, яке виникає з приводу недостатнього харчування, синдрому мальабсорбції, парентерального харчування хворого, терапії кортикостероїдами. Ось чому терапія як стеатоза, так і стеатогепатита полягає у лікуванні, в першу чергу, основного захворювання [1].

ЖКХ часто супроводжує ХЗЗК, особливо це стосується хворих на ХК з поширеним та довготривалим ураженням термінального відділу клубової кишки, коли частота ЖКХ досягає 25-50%. Розвиток ЖКХ обумовлено втратою жовчних кислот внаслідок діареї та порушенням ентерогепатичної циркуляції. Ураження клубової кишки чи її відсутність внаслідок хірургічного втручання приводить до розвитку порушень всмоктування солей жовчних кислот. Внаслідок зниження всмоктування солей жовчних кислот виснажуються їх запаси. Якщо кількості солей жовчних кислот недостатньо для підтримки холестерину в розчиненому стані, то виникає схильність до утворення холестеринових каменів [12].

Аутоімунні ураження печінки та жовчовивідних шляхів насамперед представлено ПСХ, ПБЦ та аутоімунним гепатитом. ПБЦ та ПСХ мають подібний патогенез, який пов'язаний із синтезом антитіл до структур печінкової клітини та епітелію жовчних шляхів, однак ці антитіла не є органо- чи видоспецифічними, в той час як при аутоімунному гепатиті визначаються специфічні антитіла до поверхневих антигенів гепатоцита. Частота виникнення аутоімунних уражень гепатобіліарної зони у хворих на ХЗЗК, за даними різних авторів, складає від 7,5 до 12, 8% [5, 7, 13].

ПСХ являє собою особливу проблему. За думкою S.Sherlock, ПСХ можна розглядати як специфічне для НВК захворювання, що підтверджується епідеміологічними даними – ПСХ зустрічається у 4-5% хворих на НВК. У той же час у більшості хворих на ПСХ (до 70-90%) діагностують НВК [5, 7, 9]. Хворіють переважно жінки молодого віку. Проте остаточних даних щодо впливу поширеності, важкості та тривалості запального процесу в товстій кишці на розвиток ПСХ не існує. На думку одних авторів, тривалість НВК не впливає на розвиток ПСХ. За іншими даними, ХЗЗК у поєднанні з ПСХ мають тяжкий, поширений клінічний перебіг. У більшості хворих на НВК у поєднанні з ПСХ визначається тотальне ураження товстої кишки; при ХК у поєднанні з ПСХ товста кишка завжди залучається до патологічного процесу. Ізольована форма НВК з тотальним ураженням товстої кишки більш ніж у половині випадків характеризується тяжким клінічним перебігом, а при поєднанні з ПСХ, як правило, має м'який, асимптомний перебіг [11]. Останнім часом доведена роль генетичних та імунологічних чинників у розвитку ПСХ. Так, було встановлено, що у хворих на ПСХ частіше виявляють антигени HLA B₈, DR₃ та DRW52A, аутоантитіла до пептиду, який перехресно реагує з епітеліальними клітинами товстої кишки та жовчних протоків. Приблизно у 30% хворих виявляють антинуклеарні, антимітохондріальні антитіла, а також антитіла до гладкої мускулатури. Більш специфічними є антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла – рANCA, які характерні більш ніж для 80% хворих з ПБЦ. Доведеним патогенетичним механізмом розвитку ПСХ є вплив декон'югованих жовчних кислот, а саме літохолієвої, яка в процесі абсорбції з клубової кишки і надходження в порталний кровоплин спричиняє перихолангіт [7, 12].

Аутоімунний гепатит зустрічається досить рідко – менш, ніж у 1% хворих. У той же час у пацієнтів із аутоімунним гепатитом НВК виявляють у 16% випадків [1, 4]. Наявність антинуклеарних антитіл, антитіл до гладкої мускулатури підтверджує аутоімунний характер захворювання. Ефективність імуносупресивної терапії при ХЗЗК значно знижується при наявності аутоімунного гепатиту [6, 13].

Найскладнішою формою ураження печінки при ХЗЗК є холангіокарцинома. Частота виникнення холангіокарциноми у хворих на НВК складає в середньому 0,4-1,5% випадків. У хворих із НВК ризик розвитку холангіокарциноми у 20 разів вище. Також було з'ясовано, що у хворих на НВК із довготривалим перебігом холангіокарцинома з'являється на 10-15 років раніше, ніж в популяції. Ризик її появи збільшується при тривалому перебігу захворювання – більше 10 років. У хворих на ПСХ холангіокарцинома розвивається в 10-15% випадків, а ризик розвитку холангіокарциноми при поєднанні НВК та ПСХ може збільшуватися до 40% [1]. Найбільш притаманна локалізація карциноми – жовчні протоки, проте також може відмічатися ураження жовчного міхура.

Супутні ураження печінки при ХЗЗК найчастіше представлено лікарським гепатитом та вірусним гепатитом С. Лікарський гепатит, виникаючий у хворих на ХЗЗК, обумовлений лікарськими препаратами, які входять до основної терапії цих хворих — сульфасалазін, 5-АСК, азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, метронідазол, нікотинова кислота та ін. У більшості хворих при біохімічному дослідженні крові домінує холестатичний синдром [10, 13]. Є думка, що вірусний гепатит С є одним з пускових факторів розвитку НВК, а наявність цього гепатиту у хворих на НВК значно ускладнює клінічну картину останнього [2].

Встановлено, що у 1-5 % хворих на ХЗЗК розвивається цироз печінки. У деяких пацієнтів цироз печінки розвивається як наслідок аутоімунного та вірусного гепатитів. Білярний цироз печінки відносять до пізніх ускладнень ПСХ [11, 14].

Таким чином, ХЗЗК представляють собою мультисистемні захворювання з різноманітною клінічною картиною уражень кишечника та великим спектром позакишкових проявів, серед яких певне місце займають ураження гепатобілярної зони. Проведений аналіз літературних джерел свідчить про різноманітність уражень печінки та жовчовивідних шляхів при ХЗЗК, від неалкогольної жирової хвороби печінки до прогресуючого гепатиту з подальшим розвитком цирозу печінки. Особливостями клінічних проявів гепатобілярної патології у хворих на ХЗЗК є гетерогенність і поєднання із симптомами, зумовленими кишковими розладами та загальними порушеннями метаболізму. Це значно впливає на тривалість та важкість перебігу основного захворювання, знижує ефективність терапії ХЗЗК. Тому правильна діагностика уражень гепатобілярної зони сприяє призначенню своєчасної адекватної терапії, що сприяє більш стійкої ремісії, запобігає розвитку ускладнень та запобігає формуванню резистентності до лікування хворих на ХЗЗК.

A.E. Dorofeyev, N.V. Dragomiretska, G.M. Izha, O.O. Rassoshina

Affection of hepatobiliary system in ulcerative colitis and Crohn's diseases

The article reviews the literature on the problem of lesions of the hepatobiliary system in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. That the hepatobiliary pathologies affect the clinical course of the duration and effectiveness of therapy of chronic inflammatory bowel disease (University clinic. — 2013. — Vol.9, №2. — P. 228-230).

Key words: bowel diseases, hepatobiliary pathology.

A.Э. Дорофеев, Н.В. Драгомирецкая, Г.М. Ижа, О.О. Рассохина

Поражения гепатобилиарной системы при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона

Приведены данные собственных исследований и литературы, по проблеме поражений гепатобилиарной системы у больных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Высказано предположение, что гепатобилиарная патология влияет на клиническое течение, продолжительность и эффективность терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника (Университетская клиника. — 2013. — Т.9, №2. — С. 228-230).

Ключевые слова: заболевания кишечника, гепатобилиарная патология.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев В. Поражение печени при язвенном колите и болезни Крона/В. Авдеев, Э. Бурневич // Врач. — 2005. — № 7. — С. 27–28.
2. Бабков А. А. Клинические аспекты неспецифического язвенного колита в сочетании с вирусным гепатитом С / А. А. Бабков, А. И. Михальченко, Е. В. Мосендз // Украинский медицинский часопис. — 2013. — №1. — С. 175–176.
3. Вдовиченко В. І. Запальні захворювання кишки (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт) : поширеність, чинники ризику, клінічні форми / В. І. Вдовиченко, Я. В. Нагурна // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 6. — С. 107–111.
4. Дорофеев А. Е. Клініко-патогенетична характеристика неспецифічного виразкового коліту з позакишковими ураженнями та оптимізація його терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. наук / А. Е. Дорофеев. — Дніпропетровськ, 2004. — 39 с.
5. Дорофеев А. Э. Заболевания кишечника: Руководство для врачей/ под редакцией А.Э. Дорофеева, Т.Д. Звягинцевой, Н.В. Харченко. — Донецк, 2010. — 532 с.
6. Каשתелянов А. И. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. — Винница: СПД. — 2011. — 776 с.
7. Никитин И. Г. Поражение печени у больной с неспецифическим язвенным колитом / И. Г. Никитин, Г. Г. Тотолян, М. П. Прушковская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 5. — С. 74–78.
8. Сергієнко О. І. Ураження печінки при неспецифічному виразковому коліті : клінічні вияви і механізми розвитку / О. І. Сергієнко // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5. — С. 9–15.
9. Тернушак Т. М. Позакишкові прояви запальних захворювань кишки / Т. М. Тернушак, К. І. Чопей, І. В. Чопей // Сімейна медицина. — 2011. — № 4. — С. 137–139.
10. Чопей К. І. Ризик розвитку коморбідних захворювань внутрішніх органів у хворих із неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона (огляд) / К. І. Чопей, Т. М. Тернушак, І. В. Чопей // Сімейна медицина. — 2011. — № 3. — С. 57–58.
11. Ahmad J. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease / J. Ahmad, A. Slivka // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 31, № 1. — P. 329–345.
12. Bernstein C. N. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease / C. N. Bernstein // Current Gastroenterology Reports. — 2007. — Vol. 3, № 6. — P. 477–483.
13. Bernstein C. N. Treatment of the extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease / C. N. Bernstein // Current Gastroenterology Reports. — 2008. — Vol. 4, № 6. — P. 513–516.
14. Colombel J. F. The 10 Remaining Mysteries of Inflammatory Bowel Disease / J. F. Colombel, A. J. Watson, M. F. Neurath // Gut. — 2007. — Vol. 13. — P. 789–812.

Надійшла до редакції: 12.02.2013