

biopsies were fixed in 10% formalin, embedded in paraffin and consecutively sectioned at 5 mm for haematoxylin and immunostaining. Both groups are characterized by basal cell hyperplasia, elongation of the lamina propria papillae with vascular congestion, dilated intercellular spaces, focal or diffuse infiltration of the epithelium by polymorphonuclear leucocytes, and manifested hyperkeratosis and acanthosis. This change could represent a mucosal reaction towards recovery of the epithelial barrier. Vascular lesions, formation of perivascular hemorrhage; swelling and degeneration of the epithelium are more prevalent in the mucosa of the patients with comorbidity compared to those who have isolated gastroesophageal reflux disease ($p < 0.05$). The combination of gastroesophageal reflux disease and arterial hypertension leads to significant corrections to phenotypic parameters of esophageal mucosa cells by increasing of the expression of T cells markers (CD4 and CD8), natural killer cells (CD16), intercellular adhesion molecule ICAM-1 (CD54) and availability to apoptosis. Combination of gastroesophageal reflux disease and arterial hypertension causes changes in the histological structure of the esophageal mucosa and phenotypic parameters of its cells associated with inflammation and microcirculatory disturbances.

УДК: 616.34 – 002.44: 616.36 - 002

**Ждан В.Н., Дорофеев А.Э., Кирьян Е.А., Бабанина М.Ю.,
Волченко Г.В., Ткаченко М. В.**

ОВЕРЛАП - СИНДРОМ АУТОИММУННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

¹ ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава.

² Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, Киев

Статья посвящена гастроэнтерологической патологии, которая плохо поддается терапии и является сложной в диагностическом поиске для врача – воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Тяжесть состояния больных с ВЗК зачастую обусловлена внекишечными проявлениями. Из внекишечных поражений при ВЗК чаще выявляются изменения суставов, поражение кожи и слизистых, нарушения деятельности бронхопультмональной системы, определяются отклонения в печеночных пробах. Такая тяжелая гепатобилиарная патология, как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарный цирроз, холангиокарцинома, выявляется достаточно редко, не более чем у 2-6% всех случаев. Именно ПСХ имеет наиболее тесные связи с ВЗК. В статье представлен клинический случай оверлап – синдрома аутоиммунного поражения печени у пациента с неспецифическим язвенным колитом. Проведен диагностический поиск возможных причин развития внекишечного проявления заболевания. Комбинированное адекватное лечение позволило своевременно стабилизировать состояние больного, предотвратить дальнейшее развитие холестаза и декомпенсации процесса.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, оверлап – синдром, аутоиммунное поражение печени, месалазин, урсодезоксихолиевая кислота, кортикостероиды

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к гастроэнтерологической патологии, которая плохо поддается терапии и является сложной в диагностическом поиске для врача. Именно прогрессирующее течение ВЗК, их осложнения приводят к инвалидизации пациентов, часто к летальному исходу. Тяжесть состояния больных с ВЗК зачастую обусловлена внекишечными проявлениями. Из внекишечных поражений при ВЗК чаще выявляются изменения суставов: артриты – в 25% случаев, сакроилеиты – 4-14%, поражение кожи и слизистых в 15–20% случаев, нарушения деятельности бронхопультмональной системы в 35% [1].

Среди всех больных с ВЗК более чем у половины выявляются отклонения в печеночных пробах. Еще в XIX веке Thomas, и в последующем – Lister, обратили внимание на поражение печени у пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Тяжелая гепатобилиарная патология (первичный склерозирующий холангит (ПСХ), билиарный цирроз (БЦ), холангиокарцинома (ХКП)) выявляется не более чем у 2-6% всех случаев.

Именно ПСХ имеет наиболее тесные связи с ВЗК. Известно, что у 55–80% пациентов с ПСХ выявляется ВЗК, однако у больных с ВЗК ПСХ имеет место у 1,0–3,4% при болезни Крона, и 2,4 – 7,8% случаев при НЯК [2]. Необходимо отметить, что ПСХ на фоне НЯК с тотальным поражением толстой кишки развивается в 10 раз чаще, чем при дистальных формах. Также, течение тотального НЯК с ПСХ имеет более легкое течение с менее выраженным поражением прямой кишки, но чаще выявляются диспластические изменения и развивается колоректальный рак. Одной из особенностей в течении ПСХ у больных с НЯК является отсутствие зависимости прогрессирования ПСХ от тяжести и активности НЯК.

Несмотря на достижения современной медицины этиология как НЯК, так и ПСХ остается неизвестной [3]. Существуют доказательства в пользу аутоиммунного характера заболеваний, влияния генетических факторов, нарушения иммунной толерантности. Среди генетических причин развития как ПСХ так и ВЗК некоторые авторы отмечают связь с системой HLA, ассоциацию с

аллелями главного комплекса гистосовместимости, однако выявленные результаты остаются противоречивыми [4,5]. Имеются данные о сосудисто-токсических причинах развития ПСХ на фоне ВЗК [6]. Считается, что токсины вирусов и бактерий, попадая в избытке через патологически измененную слизистую толстой кишки, вызывают изменения в билиарном тракте. В опровержение этого говорит тот факт, что ПСХ чаще развивается без ВЗК и проктоколектотомия как метод лечения не вызывает регресса ПСХ. Среди причин поражения гепатобилиарной системы при ВЗК больше аргументов в пользу аутоиммунных механизмов. Считается, что у 85% больных с ПСХ выявляют антитела р-ANCA, которые не являются специфическими для ПСХ. Среди иммунологических нарушений исследователи отмечают увеличение циркулирующих иммунных комплексов и Ig, особенно IgM, изменяется также содержание Т клеточного состава, CD клеток [6]. В пользу аутоиммунного механизма развития ПСХ говорит тот факт, что в 7 – 8% случаев пациенты с ПСХ имеют оверлап – синдром с аутоиммунным гепатитом, и могут иметь другие аутоиммунные заболевания.

Отсутствие единого мнения в отношении этиологических механизмов затрудняет в дальнейшем и проведение адекватной терапии. Из лекарственных препаратов только урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) в средних дозах – 13–15 мг/кг имеет доказательную эффективность на течение ПСХ [7,8]. Благодаря уменьшению некроза гепатоцитов, снижению явлений апоптоза, стимуляции выделения желчи, защите билиарной системы от токсического воздействия желчных кислот происходит замедление и, в некоторой мере, регресс симптомов заболевания, воспалительных изменений в холангиоцитах, увеличивается продолжительность жизни пациентов [9].

В случаях присоединения бактериального холангита возникает необходимость антибактериальной терапии. Преимущественно назначаются цефалоспорины и β-лактамы антибиотики, при наличии резистентной микрофлоры предпочтение отдается аминогликозидам, при высеивании анаэробной микрофлоры назначается метранидазол.

В лечении оверлап синдрома (ПСХ + аутоиммунный гепатит) в начальных стадиях предпочтение в лечении отдается монотерапии кортикостероидами (преднизолон, метилпреднизолон) или в комбинации с цитостатиками (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин, метотрексат) [1,3]. Однако необходимо помнить о побочных действиях кортикостероидов и цитостатиков, с учетом того, что заболевание, как правило, развивается у людей молодого репродуктивного возраста.

При отсутствии эффекта от терапии, можно говорить о необходимости трансплантации печени, с учетом возможности развития БЦ и ХКП в 10–20% случаев на фоне ПСХ [10]. Однако в на-

шей стране этот вопрос остается открытым из-за несовершенства закона о трансплантологии и отсутствия доноров. Также необходимо помнить, что в 20% случаев после трансплантации печени развивается рецидив заболевания, и колоректальный рак в последующем является наиболее частой причиной смерти у данных больных. В дальнейшем, таким пациентам рекомендуется длительная иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени, которая способствует стабилизации состояния пациентов.

Целью нашей работы было изучение особенностей аутоиммунного поражения печени у пациента с НЯК, разработка эффективной лечебной тактики в зависимости от течения заболевания.

В нашу клинику обратился пациент Т., 26 лет, с жалобами на похудение до 10 кг в течении 8 месяцев, подъем температуры до 38° С, слабость, потливость, жидкий стул 2-3 раза в сутки, периодически с примесью слизи, болезненность при глотании. Из анамнеза известно, что болеет с 2011 года, когда без причины появилась диарея 8-10 раз в сутки с примесью слизи и крови. Больной обратился за медицинской помощью, была произведена фиброколоноскопия. При осмотре толстой кишки на всем протяжении выявляется гиперемия слизистой оболочки (СОТК), множественные геморрагии, петехиальные изменения, поверхностные эрозии. Колоноскоп был введен в терминальный отдел подвздошной кишки, где отклонений не выявлено. Взята множественная биопсия. По данным биопсии: в СОТК выявлено выраженное воспаление с лимфоидной инфильтрацией, поверхностные изменения в архитектонике крипт, в дистальных отделах на дне крипт определялись элементы клеточной метаплазии в клетках Панета. В гистологическом заключении: НЯК, с тотальным поражением. Установлен диагноз: неспецифический язвенный колит, с тотальным поражением толстой кишки. Назначена терапия: месалазин 400 мг по 3 таблетки 4 раза в сутки. Состояние пациента постепенно улучшилось, стул уменьшился до 1-2 раз в сутки. Доза месалазина на протяжении 6 месяцев была уменьшена до поддерживающей – 1,6 гр/сутки. Пациент находился под медицинским наблюдением в удовлетворительном состоянии. С марта 2015 года состояние больного внезапно ухудшилось, появилась интермиттирующая лихорадка, боли в голеностопных и коленных суставах, мышцах, которые беспокоили около одного месяца. Самостоятельно пациент отменил месалазин, связав ухудшение состояния с лекарственным препаратом, однако на фоне этого появилась диарея до 6-8 раз в сутки, и прием средств был возобновлен. Кроме месалазина, пациент не принимал других препаратов (антибиотики, НПВП, обезболивающие, этанол). В объективном статусе выявлено: иктеричность склер, афтозные изменения в области небных миндалин и полости рта, других отклонений не выявлено. Для уточнения диагноза было проведено дообследование. Общий

анализ крови: гемоглобин – 104 г/л, MCV - 89,4, лейкоциты – 5.9×10^9 /л, тромбоциты - 212×10^9 /л. В биохимическом анализе: ферритин – 136 мкг/л, альбумин - 28г/л, общий белок – 69г/л, общий билирубин – 19 мкмоль/л, АЛТ – 275 Ед/л (N 5-40 Ед/л), АСТ – 257 Ед/л (N 5 - 35 Ед/л); щелочная фосфатаза (ЩФ) – 502 Ед/л (N 64-306 Ед/л), железосвязывающая способность крови – 251 ммоль/л; церулоплазмин – 32 мг/дл. Были исключены системные заболевания: кровь на антитела Ig G к миелопероксидазе – 2,2 (N до 1,0), антитела IgG к протеиназе 3(PRO) – отрицательные, кровь на HLA B27 Ag - отрицательная. Для исключения вирусной этиологии проведены исследования крови: антиHbcog B Ig M - отрицательная, Ig M гепатита A - отрицательная, HCV Ig G – отрицательная; кровь на малярию – отрицательная. Для выявления аутоиммунных механизмов кровь исследована на: антимиохондриальные антитела (AMA) – отрицательные; анти SLA - менее 1:40, анти LP – отрицательный; антинуклеарные антитела (ANA) - 1:160 (норма титр менее 1:100). Для подтверждения отсутствия болезни Крона кровь исследована на *Saccharomyces cerevisiae* – отрицательная. С учетом выявленных изменений была назначена УДХК – 10 мг/кг и динамическое наблюдение. В процессе лечения сохранялась высокая температура, боли при глотании, слабость. При проведении повторных биохимических анализов в мае 2015г. отмечалось снижение АЛТ – 72 Ед/л, АСТ – 88 Ед/л; ЩФ – 254 Ед/л. Было решено провести МРТ исследование с внутривенным контрастированием, где выявлено узловое изменения печени, спленомегалию, застой каловых масс в прямой кишке. С учетом выявленных биохимических изменений крови, которые характерны для холестатических заболеваний, проведено биопсию печени и фиброколоноскопию (для исключения выраженности активности воспалительного процесса в толстой кишке). По данным гистологии печени: выявлены многочисленные участки расширения мелких ветвей воротной вены из-за умеренного плазмоцитарного воспаления, отека и фиброза. Желчные протоки имеют фиброзно-воспалительную деформацию по типу «глуковичной шелухи», явления мостовидного фиброза. Выявлено признаки острого холангита (нейтрофильная инфильтрация эпителия желчных протоков и внутрипротоковая инфильтрация просвета нейтрофилами). При проведении трихромного окрашивания выявлено портальный фиброз. Окрашивание железным гематоксилином – патологии не выявлено. Заключение: первичный склерозирующий холангит, стадия 3, острый холангит. Проведена фиброколоноскопия: СОТК на всем протяжении умеренно гиперемирована, с преимущественным поражением прямой кишки. Заключение: НЯК с преимущественным поражением прямой кишки, индекс Мейо 1. Гистологическое исследование: НЯК, 1 степень эндоскопической активности. После проведенного обследования установлен диагноз:

ПСХ, НЯК легкой степени активности. Предложено в лечении продолжить прием месалазина, УДХК, рекомендовано добавить меркаптопурин. Пациент отказался от приема цитостатиков. Самостоятельно принимал антибиотики в дополнении к месалазину и УДХК., состояние улучшилось, боли при глотании прекратились, температура снизилась до субферильных значений.

С августа 2015 года состояние пациента вновь ухудшилось. В динамическом наблюдении на протяжении 6 месяцев периодически повышалась температура до 38,5°C, беспокоили боли в горле, суставах и мышцах, усиливалась слабость, появлялась потливость. В обследованиях отмечалась анемия легкой степени (99 – 108 г/л), тромбоциты – 170×10^9 /л, АСТ – 52 Ед/л, АЛТ - 44 Ед/л, ЩФ – 302 Ед/л.

При обращении в клинику в объективном статусе: пациент астенического телосложения, сниженного питания (ИМТ – 18), на слизистой полости рта и небных миндалин афтозно-язвенные изменения с выраженным белесоватым налетом, легко снимающиеся шпательем, пальпируются увеличенные до 1,5 м болезненные шейные, подчелюстные, подмышечные лимфоузлы, при поверхностной и глубокой пальпации живота определяются легкая болезненность в подвздошных областях, других отклонений выявлено не было. В общем анализе крови: лейкоциты – $7,1 \times 10^9$ /л, гемоглобин - 25г/л, эритроциты – $4,98 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 278×10^9 /л, СОЭ – 19мм/ч. В биохимическом анализе: ЩФ– 528 Мо/л, АЛТ – 44 Ед/л, ГГТ – 51 Ед/л, СРБ – 3мм, альбумин – 49,4%, глобулин – 50,6%, других отклонений не выявлено. В поисках причины заболевания сдано кровь на митохондриальный антиген (для исключения цирротических изменений) M2 – 3E - 0,43 (норма), повторно кровь на антитела Ig G к протеиназе 3 – менее 0,2 (норма), антитела Ig G к миелопероксидазе– 1,4 (более 1.0 – повышение), антитела Ig G к базальной мембране гломерулярного аппарата – менее 0,2 (норма), кровь на антитела к вирусу Епштейна–Барра - не выявлено. Повторно сдана кровь на ANA. Выявлено резкое повышение показателей – 1:1000. Проведен посев на микрофлору из зева и чувствительность к антибиотикам – высеян в большом титре золотистый стрептококк. Проведено исследование ФГДС – патологии не выявлено. В исследовании кала на дисбиоз – резкое снижение содержания лакто- и бифидобактерий.

Таким образом, с учетом жалоб, анамнеза, объективного статуса, проведенных исследований установлен диагноз: НЯК, с тотальным поражением кишечника, с внекишечным поражением: оверлап – синдром – ПСХ/аутоиммунный гепатит 1-й тип, афтозный стоматит. Проведена коррекция лечения. В терапии увеличена доза месалазина до 4гр/сутки, с учетом выраженности аутоиммунного компонента в лечении, на протяжении 7 дней проведено введение в/в метилпреднизолона в дозе 16мг/сутки + будесонид 9мг/сутки (рег

os), УДХК доза увеличена до 20мг/кг/сутки. С учетом поражения слизистой полости рта, результатов микробиологического посева, чувствительности к антибиотикам, назначен цiproфлоксацин 500мг – 2раза в сутки на протяжении 10 дней, пробиотик - 2 раза в день, проводилась дезинтоксикационная терапия.

В клинике: на 2-й день – температура нормализовалась, с 3-го дня – прекратились боли при глотании, в мышцах, значительно уменьшились боли в суставах. На 10-й день отмечается прибавление веса (3 кг), жалоб не предъявляет, в объективном статусе – отклонений не выявлено. В последующем рекомендовано прием УДХК – 20мг/кг/сутки, месалазина - 3гр/сутки, будесонид – 9мг/сутки – на протяжении 8-12 недель с последующим возможным снижением доз до поддерживающих. В динамическом наблюдении на протяжении месяца – состояние стабильное, жалоб не предъявляет.

Таким образом, применение кортикостероидной терапии, увеличение дозы месалазина и УДХК дало возможность стабилизировать состояние больного за счет уменьшения воспалительной реакции, индукции ремиссии НЯК. Применение антибактериальной и пробиотической терапии позволило подавить очаг инфекции, ликвидировать дополнительное токсическое воздействие на гепатоциты. Использование комбинированного лечения способствовало регрессу активности заболевания и в будущем, возможно, позволит предотвратить дальнейшее развитие холестаза и декомпенсации процесса.

Література

1. Дорощев А. Э. Заболевания кишечника: руководство для врачей / А.Э. Дорощев, Т. Д. Звягинцева, Н. В. Харченко. – Горловка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. – 532 с.
2. Нейман К. П. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит / К. П. Нейман, Е. В. Голованова, В. Г. Румянцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. - № 2. – С. 63 – 68.
3. Передерий В. Г. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. – Винница: СПД Каштелянов А. И., 2011. – 776 с.
4. Данилова Н. А. Клинический случай сочетания язвенного колита с первичным склерозирующим холангитом / Н. А. Данилова, Р. А. Абдулхаков, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. - №8 (64), том 1. – С. 91 – 93.

Реферат

ОВЕРЛАП - СИНДРОМ АВТОІМУННОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТА З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ
 Ждан В. М., Дорощев А. Е., Кир'ян О. А., Бабаніна М. Ю., Волченко Г. В., Ткаченко М. В.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, оверлап – синдром, автоімунне ураження печінки, месалазін, урсодезоксихолева кислота, кортикостероїди

Стаття присвячена гастроентерологічній патології, яка погано піддається терапії і є складною в діагностичному пошуку для лікаря – запальним захворюванням кишківника (ЗЗК). Важкість стану хворих із ЗЗК часто обумовлена позакишковими проявами. З позакишкових уражень при ЗЗК частіше виявляються зміни суглобів, ураження шкіри і слизових, порушення діяльності бронхопальмональної системи, визначаються відхилення в печінкових пробах. Така важка гепатобіліарна патологія, як первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), біліарний цироз, холангіокарцинома виявляється досить рідко, не більше ніж у 2 – 6% всіх випадків. Саме ПСХ має найбільш тісні зв'язки із ЗЗК.

В статті відображено клінічний випадок оверлап – синдрому автоімунного ураження печінки у хворого з неспецифічним виразковим колітом. Проведено діагностичний пошук можливих причин розвитку позакишкових проявів захворювання. Комбіноване адекватне лікування дозволило своєчасно стабілізувати стан хворого, попередити подальший розвиток холестаза та декомпенсацію процесу.

5. Шапиро В. Ю. Случай необычного течения неспецифического язвенного колита с превалированием внекишечных проявлений в виде спондилоартрита и воспалительной псевдоопухли / В. Ю. Шапиро, И. Я. Лутфуллин, С. Ю. Юмашева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, приложение 2. – С. 38 – 42.
6. Герок В. Заболевания печени и желчевыделительной системы / В. Герок, Х. Е. Блюм; пер. с нем.; под. общ. ред. акад. РАМН В. Т. Ивашкина, проф. А. А. Шептулина. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 200 с.
7. Theodore M. Bayless Advanced therapy of inflammatory bowel disease / M. T. Bayless, B. S. Hanaver, - 3rd ed., Vol.1, 2011. – p. 581.
8. Triantos C.K. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis / C.K. Triantos, N.M. Koukias, V.N. Nikolopoulou, [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – V. 34, N 8. – P. 901–910.
9. Чернобровый В. Н. Урсодезоксихолиевая кислота: клиническая практика (прошлое и современность) / В. Н. Чернобровый, С. Г. Мелашенко // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - № 1 (75). – С. 23 – 32.
10. Carbone M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation / M. Carbone, J. M. Neuberger // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol.60, Issue 1. – P. 210 – 223.

References

1. Dorofeev A. Э. Zabolevaniya kyshechnyka: rukovodstvo dlja vrachej / A.Э. Dorofeev, T. D. Zvjaginceva, N. V. Harchenko. – Gorlovka: PP «Vydavnyctvo Lihtar», 2010. – 532 s.
2. Nejman K. P. Vospalytel'nye zabolevaniya kyshechnyka y pervychnyj sklerozirujushhij holangyt / K. P. Nejman, E. V. Golovanova, V. G. Rumjanceva [y dr.] // Eksperimental'naja y klinycheskaja gastroenterologija. – 2008. - № 2. – S. 63 – 68.
3. Perederyj V. G. Prakticheskaja gastroenterologija: rukovodstvo dlja vrachej / V. G. Perederyj, S. M. Tkach. – Vynnyca: SPD Kashteljanov A. Y., 2011. – 776 s.
4. Danylova N. A. Klyncheskij sluchaj sochetaniya jazvennogo kolyta s pervychnym sklerozirujushhym holangytom / N. A. Danylova, R. A. Abdulhakov, D. Y. Abdulganyeva [y dr.] // Prakticheskaja medycyna. – 2012. - №8 (64), tom 1. – S. 91 – 93.
5. Shapyro V. Ju. Sluchaj neobychnogo techeniya nespecyfycheskogo jazvennogo kolyta s prevalyrovaniem vnekyshechnyh projavlenij v vyde spondyloartryta y vospalytel'noj psevdopuholy / V. Ju. Shapyro, Y. Ja. Lutfullyn, S. Ju. Jumashева [y dr.] // Vesnyk sovremennoj klyncheskoj medycyny. – 2013. – Tom 6, prylozhenye 2. – S. 38 – 42.
6. Gerok V. Zabolevaniya pecheny y zhelchevydelytel'noj systemy / V. Gerok, H. E. Bljum; per. s nem.; pod. obshh. red. akad. RAMN V. T. Yvashkyна, prof. A. A. Sheptulyна. – M.: MEDpressynform, 2009. – 200 s.
7. Theodore M. Bayless Advanced therapy of inflammatory bowel disease / M. T. Bayless, B. S. Hanaver, - 3rd ed., Vol.1, 2011. – p. 581.
8. Triantos C.K. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis / C.K. Triantos, N.M. Koukias, V.N. Nikolopoulou, [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – V. 34, N 8. – P. 901–910.
9. Chernobrovij V. N. Ursodezoksyholyevaja kyslota: klyncheskaja praktyka (proshloe y sovremennost') / V. N. Chernobrovij, S. G. Melashhenko // Suchasna gastroenterologija. – 2014. - № 1 (75). – S. 23 – 32.
10. Carbone M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation / M. Carbone, J. M. Neuberger // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol.60, Issue 1. – P. 210 – 223.

Summary

OVERLAP SYNDROME OF AUTOIMMUNE LIVER DISEASE IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

Zhdan V.N., Dorofeyev A.E., Kyryan E.A., Babanina M.Y., Volchenko H.V., Tkachenko M. V.

Key words: ulcerative colitis, overlap syndrome, autoimmune liver disease, mesalazine, ursodeoxycholic acid, corticosteroids

The article is devoted to inflammatory bowel disease (IBD), a gastroenterological condition, which responds poorly to therapy and is difficult to be diagnosed. The severity of the condition of patients with IBD is often caused by extraintestinal manifestations among which the most common are the following: joints, skin and mucous membrane affection, disorders of the bronchopulmonary system, disorders detected by the liver function tests. Such severe hepatobiliary pathologies as primary sclerosing cholangitis (PSC), biliary cirrhosis, and cholangiocarcinoma are seldom detected, no more than 2-6% of all cases. And PSC has the closest relationship with IBD. This article describes a clinical case of overlap syndrome of autoimmune liver disease in a patient with ulcerative colitis. The diagnostic search aimed at establishing possible causes of extraintestinal manifestations of the disease was carried out. Appropriate integrated treatment promptly helped to stabilize the patient's condition and to prevent the further progression of cholestasis and decompensation process.

УДК: 616-002.32

Іващенко Д.М.

ВИКОРИСТАННЯ БАКТЕРІОФАГІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАН ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

Одним із важливих патогенетичних чинників, що ускладнює ранозагоєння, є наявність на їх поверхні біоплівки мікроорганізмів, які зумовлюють зростання антибіотикорезистентності та зниження ефективності лікування. Дана проблема є критичною при синдромі діабетичної стопи, коли має місце низька доступність до джерела інфекції лікарських засобів та уповільнена регенерація тканин. Нами перевірена антибіоплівкова активність бактеріофагів і результати дослідження свідчать щодо клінічної ефективності застосування фагів при боротьбі з бактеріальними біоплівками і необхідності використання бактеріофагів в комплексному лікуванні хворих з синдромом діабетичної стопи.

Ключові слова: бактеріофаг, синдром діабетичної стопи, біоплівка.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи ВДНЗУ "УМСА" «Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу гострих та хронічних хірургічних захворювань, удосконалення діагностики та лікувальної тактики». Державний реєстраційний номер 0113U001514.

Вступ

За сучасними уявленнями, перебіг гнійно-некротичної рани являє собою послідовність процесів, що складається з пошкодження тканин та їх омертвіння, початку запальної реакції та фагоцитозу в місці ураження, які в подальшому викликають стимуляцію утворення грануляційної тканини, очищення рани від некротизованих тканин та мікроорганізмів, епітелізацію грануляцій і дозрівання рубця. Загальна тривалість перебігу від утворення рани до її загоєння вторинним натягом і епітелізації становить 3-4 тижні. Однак, у хворих на цукровий діабет тривалість лікування гнійно-некротичної рани стопи становить 8-12 тижнів і більше [2,3]. Сам цукровий діабет є однією з найбільших причин захворюваності і смертності у світі. Спираючись на новітні дослідження, близько 350 млн людей у світі мають це захворювання [8]. Відомо, що 1-й і 2-й тип цукрового діабету призводять до гіперглікемії, яка в подальшому викликає численні ускладнення, включаючи пошкодження нервів (діабетична нейропатія) [13]. Саме периферична нейропатія відіграє ключову роль у розвитку інфекцій стопи. Приблизно у 30-50% хворих на діабет виникають рани, які призводять до ампутацій стоп та нижніх кінцівок [5].

Загоєння діабетичних ран має певні біохімічні,

молекулярні, клітинні, мікробіологічні та соматичні особливості, які пролонгують процес ранозагоєння, а іноді і унеможливають його [2,6].

Одним із важливих патогенетичних чинників, що ускладнює ранозагоєння діабетичних ран, є наявність на їх поверхні біоплівок мікроорганізмів [10,11,14]. Біоплівки – клітинні агрегації, які ззовні оточені екстрацелюлярною полімерною речовиною (ЕПР), що продукується принаймні частково клітинами, які знаходяться всередині біоплівок. Ця полімерна речовина складається з високомолекулярних цукрів, ДНК та інших макромолекул [7,12]. Бактерії всередині біоплівок мають високі показники резистентності до антибіотиків та антибактеріальних речовин. Кількість лікарських засобів для досягнення ефекту в такому разі повинна бути в 1000 разів більша, ніж при дії на вільні бактерії [9].

Також, дослідники не виключають можливість передачі бактеріальної геномної інформації через біоплівковий матрикс, що веде до прискорення появи резистентних штамів. А наявність в популяції «персистуючих» клітин зі сповільненим метаболізмом, які до того ж захищені біоплівкою, створює передумови для повторного росту та активації бактеріальних агентів після припинення лікування [9]. Отже, проблема лікування біоплівко-асоційованих інфекцій є надзвичайно актуальною.