

УДК 616.34+616-089.168+615.281.8  
DOI 10.11603/2414-4533.2016.4.7193

© В. В. МІЩУК

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

## Ефективність мікрогранулярної форми 5-аміносалицилової кислоти в післяопераційному періоді ускладненої хвороби Крона

V. V. MISHCHUK

Ivano-Frankivsk National Medical University

### EFFICIENCY OF MICROGRANULAR FORM OF 5-AMINOSALICYLIC ACID IN THE POSTOPERATIVE PERIOD OF COMPLICATED CROHN'S DISEASE

Сучасні концепції хірургічного лікування хвороби Крона спрямовані на виконання економних резекцій кишки, застосування малоінвазивних методик. Водночас операція не завжди може попередити рецидив та прогресування хвороби і в післяопераційному періоді необхідна подальша медикаментозна терапія. Із 35 хворих у 14 проведено лапароскопічну санацію і дренажування черевної порожнини, у 5 – секторальну резекцію ураженого фрагмента тонкої кишки з формуванням ентеро-ентероанастомозу, у 13 – резекцію висхідного відділу товстої кишки та метра тонкої з формуванням ентеро-ентероанастомозу, ще у 3-х – лапароскопічну резекцію низхідного відділу товстої кишки. У післяопераційному періоді усіх цих хворих поділено на дві групи, одна з яких (18 хворих) на фоні дезінтоксикаційної і антибіотикотерапії отримувала мікрогранульований препарат 5-аміносалицилової кислоти (пентаса по 2000 мг всередину та 1000 мг у свічках), а інша (17 хворих) тільки дезінтоксикаційну та антибіотикотерапію. Встановлено, що у хворих на ускладнену хворобу Крона, які отримували пентасу, на 18,36 % випадків частіше зникав біль у животі, на 2–3 дні раніше нормалізувалась температура тіла та на 2 дні раніше наставала нормалізація випорожнень. Під впливом пентаси у прооперованих хворих достовірно зменшувався рівень С-реактивного протеїну, гістаміну та зростала концентрація ендотеліального моноцитарного протеїну (ЕМАП-II) як протизапального фактора порівняно з пацієнтами, які в післяопераційному періоді не отримували патогенетичної терапії.

The modern concept of surgical treatment of Crohn's disease head towards the implementation of economical resection of bowel, the use of minimal-invasive techniques. At the same time, the operation can not always prevent the recurrence and progression of disease and there is a need of further medical therapy in the postoperative period. Among 35 patients in 14 of them underwent laparoscopic sanitation and drainage of the abdominal cavity, 5 – sectoral resection of modified fragment of the small intestine with the formation of entero-enteroanastomosis, 13 – resection of the ascending colon and a meter of the small intestine with the formation of entero-enteroanastomosis, 3 – laparoscopic resection of the descending part of the colon. In the postoperative period all of these patients were divided into 2 groups, one of which (18 patients) on the background of detoxification and antibiotic therapy took microgranular form of 5-aminosalicylic acid (Pentasa 2000 mg orally and 1000 mg in suppositories) and the other (17 patients) only detoxification and antibiotic therapy. There were found that in patients with Crohn's disease treated with Pentase pain disappeared in 18.36 % more of cases, body temperature normalized in 2–3 days earlier, normalization of stool begun in 2 days earlier comparing to another group. Under the influence of Pentase in operated patients level of C-reactive protein and histamine concentration significantly reduced, and monocytic endothelial protein (EMAP-II) – increased as an antiinflammatory factor in comparison to patients, who did not receive pathogenetic therapy in the postoperative period.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Хвороба Крона (ХК) – хронічне рецидивне захворювання шлунково-кишкового тракту нез'ясованої етіології, що проявляється трансмуральним сегментарним гранулематозним запаленням переважно тонкої і верхніх відділів товстої кишок, з розвитком місцевих і системних ускладнень [17].

Для визначення локалізації ураження шлунково-кишкового тракту при ХК використовується

Монреальська (2005) класифікація, яка передбачає виділення термінального ілеїту, ілеоколіту, коліту проксимальних відділів товстої кишки і верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що можуть доповнювати будь-яку з трьох його форм [22]. Залежно від фенотипового варіанта виділяють пенетрувальну, стриктурну і запальну (нестриктурну, непенетрувальну) форми [18]. У значній частини пацієнтів протягом перебігу хвороби з'являються ускладнення та показання до операційного ліку-

вання, особливо, враховуючи переважання після 10 років тривалості хвороби пенетрувальних та стриктурних варіантів перебігу [12, 19].

У багатьох країнах світу відмічається тенденція до зростання захворюваності на хворобу Крона [14, 16]. Дані ж щодо поширеності ХК у різних країнах світу неоднозначні і вказують на частоту захворювання від 10 до 150 випадків на 100 тис. населення, а такі розбіжності зумовлені труднощами діагностики захворювання, особливо до появи ускладнень, нерідко неспецифічністю клінічних проявів, відсутністю конкретних інструментальних та лабораторних методів дослідження з метою його діагностики [10].

Для диференційної діагностики з іншими патологічними станами з боку органів черевної порожнини, своєчасного виявлення ускладнень нерідко застосовуються ультразвукове та рентгенологічне дослідження з пасажем барієвої суміші, комп'ютерна магнітно-резонансна томографія, фістулографія при підозрі на міжкишкові чи кишковозаочеревинні нориці, капсульна та балонна ентероколоноскопія [7, 17].

При хворобі Крона нерідкими є ускладнення, серед яких найбільш часто зустрічаються внутрішні нориці, що з'єднують між собою петлі кишки, які частіше локалізуються у здухвинній кишці при регіональному ілеїті та відмічаються, за даними різних авторів, від 10–17 % до 30–45 %, тоді як зовнішні нориці – лише у 1 % випадків [6]. Особливо важко діагностуються перфорації у хворих, що тривало приймали кортикостероїди, під впливом яких маскуються специфічні ознаки, внаслідок чого створюється небезпека пропустити дане ускладнення і несвоєчасно виконати операційне втручання [11]. Крім того, операційного лікування вимагають стриктури ілеоцекального кута з частими симптомами кишкової непрохідності, що зберігаються протягом декількох тижнів на фоні адекватної протизапальної терапії.

Операційне лікування з одномоментним формуванням міжкишкового анастомозу показано при післяободовій локалізації процесу, на тлі високого ураження тонкої кишки і гострого перебігу вказаної патології, а також при хронічному перебігу

і наявності рубцевих стриктур [4, 13]. Сучасні ж концепції хірургічного лікування хвороби Крона спрямовані на виконання економних резекцій кишки, застосування малоінвазивних методик та органозберігаючих операцій [5, 13]. Вірогідність операційного лікування хвороби Крона зростає при збільшенні тривалості анамнезу, а частка випадків хірургічного лікування при п'ятирічному анамнезі хвороби становить 40 %, при десятирічному – 70 %, а після 20 років тривалості хвороби оперуються 80–90 % хворих [8]. Разом з тим операція не може попередити рецидив та прогресування хвороби і вимагає подальшої медикаментозної терапії [15]. У великому популяційному дослідженні, на значній когорті хворих, при використанні таких патогенетичних середників, як тіопурини і блокатори фактора некрозу пухлин, поряд з препаратами 5-аміносаліцилової кислоти попередження частоти ускладнень не встановлено [20, 21].

**Мета роботи:** вивчити ефективність продовження терапії препаратами 5-аміносаліцилової кислоти (пентаса) для патогенетичної терапії в післяопераційному періоді.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 35 хворих на хворобу Крона, з яких у 19 інтраопераційно встановленою термінальній ілеїт, ускладнений норицями тонкої кишки, а ще в 14 – ураження проксимального відділу товстої кишки, з яких у 8 воно ускладнилось кишковими норицями, а у 6 – кишковою непрохідністю внаслідок вираженого гранулематозного процесу. Ще у 2-х хворих коліт перебігав у вигляді первинно туморозної форми та локалізувався в низхідному відділі товстої кишки. Усім хворим з ускладненими формами хвороби Крона проведено операційне втручання, види якого вказано в таблиці 1.

З метою діагностики ускладнених форм хвороби Крона використовували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та її оглядову рентгенографію, фістулографію, пасаж барієвої суміші по кишечнику, а у 8 випадках – комп'ютерну томографію органів черевної порожнини. У післяопераційному періоді усіх хворих поділено на дві групи, одній з яких (17 про-

Таблиця 1. Види операційних втручань, виконаних при ускладненнях хвороби Крона

Назва операції	Кількість хворих
Лапароскопічна санація і дренажування черевної порожнини дезмістином	14
Секторальна резекція відрізка тонкої кишки з формуванням ентеро-ентероанастомозу	5
Резекція висхідного відділу товстої кишки та 1 м тонкої кишки з формуванням ентеро-ентероанастомозу, санація черевної порожнини дезмістином	13
Лапароскопічна резекція низхідного відділу товстої кишки з накладанням первинного апаратного анастомозу кінець в кінець	3

оперованих) проводили дезінтоксикаційну та антибіотикотерапію, а другий (18 чоловік) зразу призначали препарат 5-аміносаліцилової кислоти (пентаса, Phorbib Pharma, DRU) по 2000 мг всередину та по 1000 мг у свічках в пряму кишку. Особливістю пентаси є те, що 30–50 % прийнятої всередину дози всмоктується в тонкій кишці і там же вона піддається ацетилюванню, не впливаючи на рівень ентеробактерій. Серед механізмів дії пентаси провідними є інгібування синтезу прозапальних простагландинів, гальмування дегрануляції нейтрофілів, зменшення утворення лейкотрієнів і цитокінів, здатних підтримувати запальний процес у стінці тонкої кишки, а її мікрогранулярна структура забезпечує місцеву лікувальну дію протягом 3–4 год і не залежить від рН середовища. Водночас питання ефективності її застосування при тонкокишкової локалізації хвороби Крона вимагає подальшого вивчення [3]. Одразу після операції та через 1 місяць у хворих обох груп визначали рівень гістаміну та протизапального ендотеліально-моноцитарного активуючого поліпептиду II (ЕМАП-II) імуноферментними методами з використанням наборів “Histamine Elisa KIT” (Німеччина) та ЕМАП-II ELISA – test KIT фірми BIOSOURCE EUROPE SA відповідно. Також з метою оцінки ступеня активності запального процесу в організмі усім обстеженим до та через місяць після комплексного лікування визначали рівень С-реактивного протеїну за допомогою реактивів фірми HUMAN і виражали у мг/мл. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп’ютерної програми STATISTIKA-8 та пакета статистичних функцій програми “Microsoft Excels” на персональному комп’ютері з обчисленням середньоарифметичної величини “М”, помилки середньоарифметичної “m”, вірогідності різниці двох середньоарифметичних “Р”.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Однією із серйозних проблем хвороби Крона після операційного втручання є її рецидив, а за допомогою хірургічного лікування в ряді випадків можна досягнути лише тимчасового поліпшення. Тому все частіше стоїть проблема подальшої консервативної терапії [17]. Після завершення операційного лікування біль у правій половині живота ниючого характеру залишався у 29,47 % хворих першої групи і лише у 11,11 % – другої, які отримували пентасу у вигляді комбінованої терапії. Температура тіла, що рівнялась у післяопераційному періоді в середньому (38,1±0,2) °С, нормалізувалась на 3-й день після операції у пацієнтів другої та лише на 5–6-й день в обстежених першої групи. Кількість лейкоцитів у периферичній крові у хворих, оперованих з приводу хворо-

би Крона, що отримували препарат 5-аміносаліцилової кислоти, на 5-й день лікування зменшилась з 13,3±1,3×10<sup>9</sup>/л до 8,2±0,5×10<sup>9</sup>/л (р<0,05) і дещо менш виражено у тих обстежених, яким препарат даної групи не призначали (з 12,2±0,4×10<sup>9</sup>/л до 9,7±0,5×10<sup>9</sup>/л). Відновлення самостійного випорожнення після операції настало через (6,2±0,5) дня у пацієнтів першої групи та через (4,2±0,2) дня – в обстежених другої. На поліпшення якості життя хворих на хворобу Крона при адекватній післяопераційній тактиці лікування вказують і інші дослідники [2].

Вивчення динаміки рівня С-реактивного білка в сироватці крові у хворих через 30 діб після операційного лікування хвороби Крона і приймання ними пентаси свідчить про його зниження з (15,78±1,02) до (10,9±0,65) мг/мл, тоді як в обстежених, яким у післяопераційному періоді препарат 5-аміносаліцилової кислоти не призначали, його рівень достовірно не змінився ((17,7±0,75) мг/мл – до і (17,35±0,85) мг/мл – на 30-й день після операції). Концентрація гістаміну в сироватці крові у хворих першої групи знизилась із (5,97±0,34) до (2,33±0,22) нг/мл (р<0,05), тоді як в обстежених, які в післяопераційному періоді не отримували патогенетичної терапії, рівень даного маркера запалення знижувався не так виражено (з (4,72±0,23) до (3,72±0,20) нг/мл). Отримані дані підтверджують думку деяких авторів про необхідність посилення терапії хвороби Крона в післяопераційному періоді, особливо пацієнтів із групи високого ризику, в яких мала місце резекція кишки, а також тих, у кого відмічалися рецидивуючі нориці та утримувався запальний процес у залишених відділах кишечника [9]. У прооперованих хворих на хворобу Крона, які отримували патогенетичну терапію, встановлено підвищення в крові рівня протизапального цитокіну ЕМАП-II з (0,44±0,02) до (0,73±0,05) нг/мл (р<0,05). Як відомо, ЕМАП-II має протизапальні та антипухлинні властивості, бере участь в ангиогенезі, індукує апоптоз клітин ендотелію та десквамованих ентероцитів через забезпечення підвищеної чутливості мікроциркуляторного русла до фактора некрозу пухлин [1]. У хворих на хворобу Крона, яким у післяопераційному періоді пентасу не призначали, рівень ЕМАП-II мав тенденцію до зростання (з (0,42±0,03) до (0,49±0,02) нг/мл).

**Висновок.** Препарат 5-аміносаліцилової кислоти – пентаса у хворих на ускладнену хворобу Крона може призначатися в післяопераційному періоді з метою зменшення запального процесу в організмі, про що свідчить зниження маркерів запалення, як загальної кількості лейкоцитів, рівня С-реактивного протеїну, гістаміну, так і підвищення концентрації протизапального цитокіну.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возианов А. Ф. Влияние препаратов рекомбинантного белка ЕМАР-II на рост, гистологические и гистохимические характеристики гетеротрансплантатов рака простаты человека / А. Ф. Возианов, А. Г. Резников, А. И. Корнелюк // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 719–729.
2. Гольщева С. В. О качестве жизни больных язвенным колитом и болезнью Крона после хирургического лечения / С. В. Гольщева, П. С. Ветшев, А. Г. Григорьева // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 97–101.
3. Гриневич В. Б. Механизмы эффективности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника препаратами 5-аминосалициловой кислоты / В. Б. Гриневич, А. М. Першко, И. В. Губонина // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 1 / go meil ru /search. rf=7993 efm = 18tg
4. Профілактика та інтенсивна терапія гнійно-септичних ускладнень при хірургічному лікуванні хворих на хворобу Крона / Ф. І. Гюльмамедов, П. Ф. Гюльмамедов, О. П. Кухто [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 111–114.
5. Кухто О. П. Обґрунтування особливостей хірургічного лікування хвороби Крона / О. П. Кухто : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. – 2008. – 19 с.
6. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Г. И. Воробьева, И. Л. Халифа. – М. : Миклош, 2008. – 400 с.
7. Ендоскопічне дослідження при хворобі Крона / В. І. Русин, С. М. Чобей, І. І. Шкріба, А. В. Сочка // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2014. – № 2 (46), Т. 14. – С. 85–89.
8. Секачѐва М. И. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний кишечника / М. И. Секачѐва, П. В. Царьков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – № 6. – С. 17–22.
9. Ситкин С. И. Воспалительные заболевания кишечника: пути повышения эффективности терапии и послеоперационное ведение больных / С. И. Ситкин, В. Ю. Голофеевский, Т. В. Габруская // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 2 (46). – С. 96–100.
10. Ставцев Д. С. Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона / Д. С. Ставцев, Т. А. Астрелина, О. В. Князев, Т. В. Пухликова // РЖГГК. – 2015. – № 3. – С. 70–77.
11. Филипс Р. К. С. Колоректальная хирургия / под ред. Г. И. Воробьева. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 352 с.
12. Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор) / В. В. Хацко, А. М. Дудин, С. В. Межаков [и др.] // Ukrainian Journal of Surgery. – 2012. – № 4 (19). – С. 133–136.
13. Щербакова О. В. Практические рекомендации по хирургическому лечению болезни Крона у детей / О. В. Щербакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 1 (113). – С. 78–83.
14. Primary sclerosing cholangitis, Crohn's disease and HLA-B27 in black South African women / O. C. Buchel, F. J. Bosch, Janse van Rensburg [et al.] // Acta Gastro-enterologica Belgica. – 2012. – № 75 (4). – P. 454–457.
15. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence / A. Buisson, J. B. Chevaux, P. B. Allen [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – № 35(6). – P. 625–633.
16. Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis / C. C. Dias, P. P. Rodrigues, A. da Costa-Pereira, F. Magro // World journal of gastroenterology. – 2013. – Vol. 19, Issue 24. – P. 3866–3871.
17. Didnass A. For the European Crohn's Colitis Organisation – ECCO. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: current management / A. Didnass, G. Van Assche, J. Lindsay // JCC. – 2010. – Vol. 4. – P. 28–62.
18. Eugene C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease / C. Eugene // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2011. – № 35 (5). – P. 340–343.
19. Кайзер Андреас. Колоректальная хирургия ; пер. с англ. / под ред. Ю. А. Шельгина. – М. : Издательство Панфилова; БИНОМ, 2001. – 751 с.
20. Lochs H. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI / H. Lochs, M. Mayer, W. E. Fleig // Gastroenterology. – 2000. – № 118 (2). – P. 264–273.
21. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979–2011 / C. Rungoe, E. Langholz, M. Andersson [et al.] // Gut. – 2014. – № 63 (10). – P. 1607–1616.
22. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations / Gert Van Assche, Axel Dignass, Walter Reinisch [et al.] // Journal of Crohn's and Colitis. – 2010. – Vol. 4. Issue 1. – P. 63–101.

Отримано 03.11.16