**Дорофєєв Андрій Едуардович. Клініко-патогенетична характеристика неспецифічного виразкового коліту з позакишковими ураженнями та оптимізація його терапії: дис... д-ра мед. наук: 14.01.36 / Дніпропетровська держ. медична академія. - Д., 2004**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Дорофєєв А.Е. Клініко-патогенетична характеристика неспецифічного виразкового коліту з позакишковими ураженнями та оптимізація його терапії.- Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. - Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, інститут гастроентерології АМН Украіни, Дніпропетровськ, 2004.  У дисертації наведено теоретичне обгрунтування й нове вирішення наукової проблеми щодо вдосконалення діагностики та лікування неспецифічного виразкового коліту (НВК) та його позакишкових уражень, уточнено значущість сприяючих факторів і низки патогенетичних механізмів у розвитку позакишкових проявів НВК, порушень слизового бар’єра товстої кишки, процесів слизоутворення, мікробіоценозу кишечнику, характеру імунологічних, метаболічних змін і на цій основі запропоновано класифікацію позакишкових уражень у хворих на НВК і алгоритм обстеження й лікування цих хворих.  Визначено частоту зустрічаємості та форми позакишкових уражень у хворих на НВК. Вивчено роль дисплазії сполучної тканини у формуванні НВК і доведено несприятливий вплив наявності дисплазії сполучної тканини на тяжкість перебігу, поширеність НВК, ступінь порушення мікробіоценозу кишечнику, розвиток позакишкових уражень. Вперше вивчено ураження щитоподібної залози у хворих на НВК, клінічні та лабораторні прояви антифосфоліпідного синдрому у цих хворих. Доведено, що лікувальний комплекс хворих на НВК повинен складатися з базисної терапії, що включає дієтотерапію, вітамінотерапію, препарати 5-аміносаліцилової кислоти, за показаннями кортикостероїди. Крім того, патогенетично обгрунтовано включення до терапії НВК пробіотиків, препаратів вісмуту, комплексу амінокислот. | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено теоретичне обгрунтування й нове вирішення наукової проблеми щодо вдосконалення діагностики та лікування НВК та його позакишкових уражень, уточнено значущість сприяючих факторів і низки патогенетичних механізмів у розвитку позакишкових проявів НВК, порушень слизового бар’єра товстої кишки, процесів слизоутворення, мікробіоценозу кишечнику, характеру імунологічних, метаболічних змін і на цій основі запропоновано класифікацію позакишкових уражень у хворих на НВК і алгоритм обстеження й лікування цих хворих.  1. НВК зустрічався з рівною частотою у чоловіків і жінок початок захворювання та більш агресивний перебіг частіше спостерігався у віці до 35 років. Серед обстежених хворих дистальний НВК мали 46,7% пацієнтів, лівобічний НВК - 27,8% , а тотальний НВК 25,5% пацієнтів. Легкий перебіг захворювання встановлений у 55,2% хворих, середньотяжкий - у 25,4%, а тяжкий перебіг НВК був у 19,4% пацієнтів.  2. Встановлено, що 53,3% пацієнтів з НВК мали декілька факторів щодо розвитку НВК: генетичну схильність, прояви харчової алергії, гострі кишкові інфекції в анамнезі, тривалі порушення характеру та режиму харчування. У хворих з розповсюдженими формами НВК у середньому в 2 рази частіше зустрічалися генетична схильність, полівалентна алергія та кишкові інфекції в анамнезі, а тривалі порушення характеру й режиму харчування переважали у пацієнтів з дистальним НВК.  3. Позакишкові прояви у хворих на НВК виявлено у 60,5% випадків, 41,7% пацієнтів мали позакишкові ураження двох і більше органів і систем. У 18,7% хворих численні позакишкові ураження сполучались з наявністю антифосфоліпідного синдрому. При тотальному НВК численні позакишкові ураження виявлено у 84,8% хворих, а при дистальному НВК - у 8,3%. Серед позакишкових уражень частіше за все виявлялися ураження шкіри (35,5%), суглобів (33,3%) і печінки (32,2%), рідше — ураження серця (26,1%), щитовподібної залози (12,2%), очей (10,6%), нирок (9,7%). Позакишкові ураження частіше виникали при розповсюджених формах, тяжкому перебігу і високій активності НВК.  4. У 98,6% хворих на НВК встановлено стигми дисплазії сполучної тканини та дисембріогенезу, а більш ніж у половини хворих виявлено численні стигми ДСТ. У хворих з численними стигмами ДСТ частіше спостерігався розповсюджений НВК з високою активністю, позакишкові ураження як імунопатологічного, так і метаболічного генезу, поліорганні позакишкові ураження.  5. Мікробіоценоз кишечнику та слизоутворення у хворих на НВК були порушеними. У мікробному пейзажі товстої кишки визначалося зниження кількості біфідобактерій, лактобацил, модифікації ферментативних властивостей кишкової палички, підвищення кількості та питомої ваги факультативних бактерій — ентеробактера, клебсієл, клостридій і протея з формуванням стійких бактеріальних асоціацій у сполученні зі значною активацією анаеробів. Вказані зрушення були максимальними у хворих з тотальним НВК, позакишковими ураженнями.  Слизоутворення у всіх хворих на НВК було порушеним зі зниженням кількості слизу та змінами його складу зі зменшенням глікопротеінів, глікозамінгліканів, полісахаридів та окремих моносахаридів. Кількість і якісний склад слизу були особливо зміненими у хворих на НВК з ураженнями печінки, серця, поліорганними ураженнями. У хворих з ДСТ порушення слизоутворення були більш вираженими.  6. Рівні серотоніну та гістаміну плазми крові у хворих на НВК були підвищеними. Найбільш виражене підвищення серотоніну відзначено у хворих з тотальним НВК, тяжким перебігом, високим ступенем активності, ураженнями печінки, щитоподібної залози, поліорганими ураженнями, анемією.  Підвищення гістаміну виявлено при тяжкому перебігу НВК, алергічних ураженнях шкіри, поліорганних позакишкових проявах і ураженнях щитоподібної залози. У хворих з генетичною схильністю, численними стигмами ДСТ підвищення гістаміну було більш значним. Наявність кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями сполучалась з більш значним підвищенням гістаміну.  7. У хворих на НВК визначалась активація системи ПОЛ з пригніченням антиоксидантного захисту, які були більш значними у хворих з поширеними формами НВК, високою активністю процесу, за наявності уражень серця, печінки, поліорганних уражень, у хворих, які виділяли кишкову паличку зі зміненими ферментативними властивостями.  8. Рівень вільних амінокислот плазми крові у хворих на НВК був зміненим. У всіх хворих визначалась дисаміноацидемія зі зниженням рівня незамінних амінокислот при підвищенні рівня замінних амінокислот переважно глутамінової кислоти, гліцину, серину, гістидину та орнітину. Загальний пул вільних амінокислот крові у хворих з дистальним і лівобічним НВК був зниженим, а при тотальному НВК наближався до верхньої межі норми. Наявність дисаміноацидемії у хворих на НВК сполучалась зі змінами біотрансформації амінокислот і значною активацією процесів катаболізму. Найбільш виражені зміни амінокислотного метаболізму виявлено у хворих на НВК з ураженнями печінки, поліорганними ураженнями, антифосфоліпідним синдромом.  9. Зміни імунного статусу та цитокінового профілю у хворих на НВК були гетерогенними й залежали від поширеності, активності НВК й характеру позакишкових уражень. У хворих на НВК виявлено дисбаланс цитокінової регуляції з підвищенням рівня прозапальних цитокінів Іл-1, 2, 6, 8, ФНП-a і зниженням протизапальних інтерлейкінів Іл-4, 10, зниження IgA, підвищення рівня IgE і ЦІК, зниження кількості CD-8+. Найбільш вираженими порушення імунітету й цитокіновий дисбаланс були у пацієнтів з поширеними формами НВК, високою активністю й численними позакишковими ураженнями. При дистальному НВК, низькій активности виявлено тільки підвищення Іл-2 при нормальному рівні інших цитокінів, підвищенні IgE та зниженні IgA та IgG.  У хворих з позакишковими ураженнями визначався значний цитокіновий дисбаланс із підвищенням Іл-8, зниженням Іл-4. Максимальний дисбаланс рівнів Іл-8 та Іл-4 при високому IgE виявлено у хворих з ураженнями шкіри, поліорганними ураженнями; дисбаланс Іл-2 та Іл-4, зниження CD-8+ при ураженнях печінки, щитоподібної залози, поліорганних ураженнях.  10. Гетерогенність окремих патогенетичних ланок у хворих на різні форми НВК, різні позакишкові ураження зумовлює відображення цих особливостей у класифікації, в індивідуалізованих схемах обстеженя й лікування. Розроблено класифікацію позакишкових уражень при НВК і схеми обстеження хворих з різними формами НВК.  11. Лікувальний комплекс хворих на НВК складався з базисної терапії, що включає дієтотерапію, вітамінотерапію, препарати 5-аміносаліцилової кислоти, за показаннями — кортикостероїди. Крім того, патогенетично обгрунтовано включення до терапії НВК пробіотиків, препаратів вісмуту, комплексу амінокислот.  Включення препаратів вісмуту у хворих на НВК не впливало на частоту й термін досягнення клінічної, ендоскопічної та гістологічної ремісії, але стимулювавало продукцію слизу та його дозрівання, сприяло тенденції до нормалізації мікробного пейзажу товстої кишки, прискорювало нормалізацію частоти випорожнення, зникнення метеоризму.  Застосування антиоксидантів (вітамінів А та Е) у клізмах у хворих з дистальнм НВК прискорювало зникнення больового синдрому, домішок крові та слизу в калі, збільшувало частоту гістологічної ремісії, поліпшувало слизоутворення, сприяло нормалізациії активності ПОЛ і антиоксидантного захисту.  Включення пробіотиків з різними штамами лактобацил, не впливаючи на частоту клінічної, ендоскопічної та гістологічної ремісії, збільшувало тривалість ремісії, сприяло ліквідації або зменшенню суглобового синдрому, попередженню появи нових позакишкових уражень, прискорювало нормалізацію випорожнення, нормалізацію мікробіоценозу товстого кишечнику, рівнів IgA, IgE, серотоніну та гістаміну.  Використання амінокислотного комплексу сприяло збільшенню частоти та зменшенню терміну досягнення клінічної, ендоскопічної та гістологічної ремісії, збільшенню тривалості ремісії, призводило до зменшення дисаміноацидемії та нормалізації рівня незамінних амінокислот крові, до більш вираженої нормалізації цитокінового профілю. | |