

ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЧЕРВАТА (ХВЗЧ) – УЛЦЕРОЗЕН КОЛИТ (УК) И БОЛЕСТ НА КРОН (БК)

Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус)

1. Значение на ХВЗЧ за общественото здравеопазване

Хроничните възпалителни заболявания на червата (улцерозен колит и болестта на Крон) са социално значими заболявания. От тях боледуват хора предимно в млада, творчески активна възраст. Заболяванията са хронични и боледуващите страдат през целия си живот. Фазите на активност имат различна продължителност и могат да се утежнят с локални и системни усложнения, някои от които са животозастрашаващи. Всичко това откъсва боледуваният от неговата среда, нарушава и затруднява социалната му активност, налага продължително лечение, което е свързано със значителни финансови загуби.

Честотата на ХВЗЧ непрекъснато нараства. Честотата на улцерозния колит (УК) е около 160/100 000 души население, а на болестта на Крон (БК) – 50/100 000 души население. По-голяма е честотата в страните на Северозападна Европа и по-малка на юг от Алпите. От края на 1950 г. до сега в Европа се наблюдава петкратно нарастване на новопоявилите се случаи с БК. По данни на Европейското колаборативно проучване в Южна Европа се установяват 3.9/100 000 с БК, а в Северна Европа – 7.0/100 000. За УК в Южна Европа ежегодно се установяват 8.7 до 10.7/100 000 души население нови случаи, а в Северна Европа – 11.8/100 000 души население.

За България липсват точни данни за честотата на двете заболявания. Въз основа на досегашните проучвания се наблюдава тенденция за нарастване честотата на БК при относително запазена честота на УК.

2. Какво представляват ХВЗЧ

ХВЗЧ обединяват УК и БК. Сравнително рядко (10-15%) възпалителният процес протича нито като БК нито като УК - т.нар. неопределен колит.

Възпалителните чревни заболявания се развиват в резултат на генетична предизпозиция към абнормно взаимодействие с факторите от околната среда, включително нормалните луменни чревни бактерии. Това от своя страна, обратно води до експесивна имунна активация и хронично възпаление.

Улцерозният колит представлява язвено-гнойно възпаление на лигавицата на дебелото черво с непрекъснато, последователно обхващане на различни участъци от червото. В съответствие с Монреалската класификация от 2005 г. се приема следната разпространеност на възпалението:

Е 1 – проктит (възпалителният процес обхваща само ректума).

Е 2 – ляв колит, познат още като дистален колит (възпалителния процес е до фл. лиеналис. Тук се включва и проктосигмоидита, тъй като има протичане и терапия както на левия).

Е 3 – разпространен s. панколит (възпалителния процес е проксимално от фл. лиеналис).

Възпалената лигавица е зачервена, оточна, покрита с множество ерозии и язви, кърви лесно спонтанно и при допир. Според начина на протичане улцерозния колит може да бъде фулминантен, хронично рецидивиращ и хронично персистиращ тип. Според активността на възпалителния процес се приемат:

S0 – ремисия

S1 – лек

S2 – умерен

S3 – тежък (по > 6 дефекации за 24 часа + токсични прояви ($t > 37,5^{\circ}\text{C}$, СУЕ > 30 мм, Р > 90, Нв < 105).

Тежкият колит не е идентичен с фулминантния. При фулминантен колит дефекациите са над 10/24 ч., има постоянно кървене, прояви на многоорганна недостатъчност, не се подава на консервативна терапия и е необходима колектомия. Фулминантното възпаление е протичане в къс период от време.

В хода на обострянето могат да възникнат различни локални и системни усложнения. Животозастрашаващи са тосичният мегаколон, масивната хеморагия, перфорацията, проявите на илеус и малигнената дегенерация.

Най-честите екстраинтестинални усложнения са: артрит, сакроилеит, спондилит, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, episcleritis, iritis, засягане на жлъчните пътища (склерозиращ холангит, карцином на жлъчните пътища), паренхимни увреждания на черния дроб, тромбо-емболични инциденти, амилоидоза, сепсис.

Болестта на Crohn засяга различни сегменти от гастроинтестиналния тракт. Възпалението е трансмурално. Типично е редуването на поразени зони и такива с нормален вид. В засегнатите сегменти се установяват афтозни, фисурални язви или характерния образ на “паважна лигавица.” Често възпалителният процес преминава през чревната стена към съседните органи и структури с оформяне на фистули (външни и вътрешни), абсцеси и/или възпалителни тумори (абдоминална маса). В засегнатата чревна бримка се развива стриктура, която постепенно прогресира до илеус. Илеус може да се развие и поради възпалителна стеноза, притискане на чревните бримки от абдоминална маса, адхезии или малигнен процес.

Монреалската класификация за БК от 2005 г. е разработена на базата на 3 фенотипни характеристики:

A. Възраст в началото на заболяването

A1 < 16 г

A2 > 17 до 40 г

A3 > 40 г

L. Локализация

Тъй като засягането на горния гастроинтестинален тракт (ГГИТ) от БК е рядко, L4 като самостоятелна локализация по Виенската класификация отпада и ако има изменения се добавя към всяко L1-3:

L1 + L4 = терминален илеум +ГГИТ

L2 + L4 = колон +ГГИТ

L3 + L4 = илеоколон +ГГИТ

B. Протичане

По Виенската класификация перианалните изменения се включваха към пенетриращия тип. Натрупаният опит показва, че те имат собствена характеристика, съчетават се най-често с колонна локализация на възпалението и нямат позитивни генетични NOD2/CARD15 маркери. Поради това, ако има перианални изменения (р), те се прибавят към другите типове:

B1 p = непенетриращо, нестриктуриращо + p

B2 p = стриктуриращо + p

B3 p = пенетриращо + p

В 30% е засегнат терминалният илеум, в 20% само дебелото черво, а в 50% - тънкото и дебело черво. Чести прояви са: афтозни stomatitis, ставни, кожни и очни изменения, холелитиаза, обструктивна уropатия, рак в тънкото и дебело черво, промени в аналната област с язви, рагади, едемни кожни гънки и фистули. Макар и по-рядко могат да се развият всички други усложнения описани при улцерозния колит.

Активността на болестта се определя по индекса на Best(CDAI). При стойност под 150 се приема ремисия, над 150 – активност.

3.Как се поставя диагноза УК и БК

При всеки болен със слузно-кървава диария след изключване на инфекциозен причинител е задължително извършването на ректороманоскопия. Ако състоянието на болния позволява, определя се разпространението на процеса чрез фибросигмоидоскопия и иригография или фиброколоноскопия с биопсии.

БК се диагностицира трудно и със закъснение средно от около 2-3 години. За точната диагноза са необходими тотален оглед на дебелото черво, а при възможност колоилеоскопия с биопсии, съчетана с ендероклиза или капсулна ендоскопия. При част от пациентите диагнозата може да бъде поставена оперативно.

Съществени за диагнозата са и лабораторните изследвания: СУЕ, ПКК (Hb, RBC, Ht, WBC с ДКК, Pl), фибриноген, cRP, коагулационен статус, йонограма, креатинин, кр. захар, аминотрансферази, АФ, gГTP, билирубин, протеинограма, аналитичен Видал.

4. Допълнителни стъпки към диагнозата и поведението при болните с УК и БК.

- Обзорна рентгенография на корема, белите дробове и сърцето. Абдоминална ехография, ендолуменна ехография, фистулография, КАТ. ЕКГ.
- Микробиологични изследвания на фекалии, урина, храчка, гърлен секрет, секрет от фистули, хемокултури. Количествено определяне на масти в изпражненията по van de Kamer.

- Имунологични изследвания- pANCA, ASCA (при възможност).
- Фиброгастроуденоскопия, ERCP, биопсия от тънко черво, дихателен тест
- Вирусни маркери

5. Заболеваемост и социална прогноза.

Приблизително 1/2000 души население заболява от УК и приблизително 1/2500 души заболяват от БК. Около 50% от болните с УК рецидивират всяка година. Клиничният ход на болестта е по-тежък през първите години. В около 20-30% от болните се налага хирургична интервенция .

БК води до по-голяма степен на инвалидизиране. Най-малко 50% от болните изискват оперативно лечение през първите 10 години на заболяването, като при 1 на 12 се извършват повече от 2 оперативни намеси за този период. Поради тежестта на клиничната симптоматиката след 5 годишен период от началото на болестта 15-20% от болните достигат до инвалидност. Част от болните при непрекъсната поддържаща терапия остават работоспособни и водят относително нормален живот.

6. Кои болни с УК и БК подлежат на лечение?

На лечение подлежат всички болни с ендоскопски доказан улцерозен колит, както и такива с ендоскопски и бипсично, с капсулна ендоскопия, рентгенологично (ентероклиза) или оперативно доказана БК.

Лечението на ХВЗЧ – УК и БК - се диктува от клиничната тежест, разпространеността и настъпилите усложнения.

- Лечението на ХВЗЧ трябва да следва следните основни принципи:
- 6.1.Контрол на възпалението.
 - 6.2.Поддържане на ремисията.
 - 6.3.Правилен и адекватен подбор на болните за хирургично лечение.
 - 6.4.Избор и препоръки на подходящ диетичен режим.
 - 6.5.Поведение при бременни.
 - 6.6.Звена отговорни за лечението и наблюдението на болните с ХВЗЧ.

6.1.1.Контрол на активният възпалителен процес при улцерозен колит

Активност и разпространение на болестта	Поведение и препоръки
Лек колит	Лечението може да се проведе в амбулаторни и/или стационарни условия в гастроентерологична клиника или отделение
-проктит	Прилагат се локални средства: 5-АСА в свещички 2 x 500 мг в продължение на 30 дни
- ляв (дистален) колит	Прилагат се Sulfasalazin (Salazopyrin, Sulfaenterin) 4g/дн, или Mesalasin 3 g/дн (Salofalk, Pentasa) перорално и локално в клизми 4 g/дн до пълно клинично подобрене*.
- панколит	Прилагат се Sulfasalazin 4g/дн или Mesalasin перорално 3g/дн комбинирано с локално клизми с Mesalasin (4g/дн) до пълно клинично подобрене*.
	*Независимо от анатомичната локализация, при липса на клинично подобрене към посочените медикаменти се добавят кортикостероиди Р.О., локално или венозно.

Умерено тежък колит	Стационарно лечение в гастроентерогична клиника или отделение. Парентерално или орално приложение на кортикостероиди- methylprednisolon до 60mg/дн с постепенно намаляване на дозата и преминаване само към орално приложение с тенденция за спиране към края на 3-ти месец. Едновременно с намаляване на дозата се включва перорално mesalasin до 3g/дн или Sulfasalazin до 4g/дн. При необходимост в терапията се включват антибиотици(виж “тежък колит”). При терапевтична резистентност, както и при кортикозависимите форми, с намаляване стероидната доза се включва Azathioprin 2-2.5mg/kg/дн или 6-MP 1 mg/kg/дн.
Тежък колит	Стационарно лечение и наблюдение в университетски ГЕК. Наблюдението се води от екип: гастроентеролог, реаниматор и хирург. Парентерално приложение на кортикостероиди (Methylprednisolon до 100 mg/дн); антибиотици покриващи анаеробно и аеробна флора (най-често Ciprofloxacin 400 mg/ 24 h + Metronidazol 1500 mg/24h; при необходимост към тях се добавя Rocephin 1-2g/24h.); електролитни разтвори с прибавени К и калциеви соли; глюкозни разтвори, белтъчни продукти включително кръвопреливане при Hb под 10 g/dl и плазма(Human albumin) при албумини под 30 g/l, поливитаминни препарати, антисекреторни средства парентерално (H2 блокери, PPI). Поради тромбофилното състояние профилактично приложение на ниски дози Heparin 5000 UI 2-3 х дн. s.c. или нискомолекулярни хепарини(Fraxiparin 2750 UI дн. s.c. еднократно). При редукция на телесното тегло над 10% и невъзможност за приемане на храна –тотално парентерално хранене. При клинично подобрене редуциране на кортикостероидите и включване на Sulfasalazin или Mesalasin – 3-4 g/дн респективно 2.4 g/дн. При липса на положителна динамика в рамките на 7-10 дни болният се насочва за оперативно лечение. Оперативно лечение се провежда и при настъпили локални усложнения(виж т. 6.3).
Фулминантен колит	Стационарно лечение и наблюдение в университетски ГЕК. Парентерално приложение на кортикостероиди (Methylprednisolon до 100 mg/дн); антибиотици покриваща анаеробно и аеробна флора (Ciprofloxacin 400 mg/24 h+ Metronidazol 1500 мг/24 h; при необходимост към тях се добавя Rocephin 1-2g/24 h); електролитни разтвори с прибавени К и калциеви соли, глюкозни разтвори, белтъчни продукти включително кръвопреливане при Hb под 10 g/dl и плазма/Human albumin / при албумини под 30 g/l; антисекретори парентерално (H2 блокери, PPI), поливитамини. Поради тромбофилното състояние профилактично приложение на ниски дози Heparin 5000 UI 2-3 s.c. или нискомолекулярни хепарини(Fraxiparin 2750 UI s.c. еднократно). Задължително тотално парентерално хранене. Продължителността на консервативната терапия се определя от състоянието на болния и усложненията, които могат да се развият. При липса на положителна динамика - оперативно лечение.

6.1.2. Контрол на активният възпалителния процес при БК

Активност на болестта	Препоръки и поведение
При CDAI над 250	Стационарно лечение и наблюдение в Университетски гастроентерологични клиники при активност над 350 и в гастроентерологични клиники и отделения при активност от 250-350. Тотално парентерално хранене - при висока активност. Парентерално приложение на комбинация от Metronidazol 1500 mg/24 h +Ciprofloxacin 400 mg/24 h, евентуално + Rocephin 1-2 g/24 h. Парентерално приложение на Methylprednisolon 60-100 mg/дн. в намаляващи дози с тенденция за преминаване към перорално и постепенно изключване. намаляване. Едновременно с това включване на Azathioprine 2.5- 3 mg/kg/дн до постигане на лека левкопения(Leuco между 3.5 до 4.5x10⁶) или 6-MP 1 mg/kg/ дн. При рефрактерни случаи или токсични прояви Methotrexate - 25 mg i.m. седмично. При пациенти, резистентни на горепосочените средства, се препоръчва лечение с анти TNF alfa антитела. Infliximab се прилага при пациенти с: . Лечение на активни фистулизиращи форми на БК при пациенти, които не са се повлияли от адекватен курс лечение с конвенционални средства (включ. антибиотици, дрениране, имunosупресия). . CDAI > 350, при които активността не се подтиска със стероиди и имunosупресори (т.е. с доказана рефрактерност към конвенционалната терапия), които проявяват непоносимост или на които е противопоказана такава терапия Infliximab се прилага само стационарно! Дозира се 5mg/ кг в двучасова инфузия на 0, 2 и 6 седмица, след което лечението продължава всяка 8-ма седмица.Медикаментът трябва да бъде на разположение в университетските болнични аптеки общо за около 15 пациенти годишно (10– 25 пациенти).
При CDAI от 150 до 250	Лечението се провежда в гастроентерологични клиники и отделения. Прилага се Methylprednisolon 40-80 mg/дн. парентерално или орално в намаляващи дози. При иеоекални форми вместо methylprednisolon може да се включи Budenonide в доза 9 mg/дн с тенденция за бавно постепенно намаляване и спиране. Budenonide се отпуска от НЗОК с протокол, издаден от експертна комисия в университетските ГЕК в София и страната. С намаляване на стероидите лечението продължава с Azathioprine 2 – 2.5 mg/kg/дн или 6-MP 1mg/kg/дн. При рефрекертни случаи или токсични прояви имunosупресивната терапия се провежда с Methotrexate 25 mg i.m. седмично. При суперпонирана инфекция парентерално приложение на Metronidazol 1500 mg/24 h + Ciprofloxacin 400 mg/24 h.
При активни перианални изменения	Към терапията съобразена с активността (виж по-горе) се прибавя Metronidazole 20 mg/kg в продължение на 3-4 месеца с контрол за появата на странични действия. Отговорът е бавен.

6.2. Поддържане на ремисията

6.2.1. Поддържане на ремисия при УК

При пациенти с улцерозен проктит продължава лечението със свещички още 1 месец в доза 1 гр/24 ч., след което дозата се намалява с 500 мг дневно.

При болните с УК (ляв и панколит) ремисията се поддържа със Sulfasalazin* или mesalasin*(Salofalk, Pentasa). Дозата в началото на ремисията трябва да бъде идентична с индукционната. Така лечението продължава поне 1 година, след което дозата се редуцира на всеки 6 месеца 1/4 от началната. Едва тогава, при постигната

и запазена ендоскопска и хистологична ремисия, може да се преустанови поддържащата терапия. При хронично персистиращи форми, при болни с тежък колит и при такива с чести рецидиви поддържащата терапия не трябва да се спира.

*При непоносимост към Sulfasalazin и при лечение на мъже във фертилна възраст поддържащото лечение трябва да се провежда с mesalazine (Salofalk, Pentasa).

Ако болният провежда лечение с Azathioprine курсът продължава 1-2 години, след което дозата се редуцира с 25 mg на 3 – 6 месеца.

Всички болни задължително провеждат ежемесечен контрол на хематологичните показатели (Hb, Eг, Leuco, Tr, Ht), чернодробна и бъбречна функция (ASAT, ALAT, gGTP, АФ, креатинин).

6.2.2. Поддържане на ремисията при болестта на Крон.

При БК изборът на медикамент за поддържащо лечение зависи от локализацията. Много проучвания през последните години подкрепят приложението на mesalasin, включително и като поддържаща терапия за намаляване на постоперативните рецидиви. Поддържащата доза на Mesalasin е 2- 4 g/дн. Когато болестта е локализирана в горен гастроинтестинален тракт, jejunum и проксимален ileum средство на избор е Pentasa 3g/дн. При локализация в дистален ileum и colon освен Pentasa може да се приложи Salofalk 3 g/дн. При дебелочревна локализация подходящи са mesalazine или Sulfasalazin 3.0 g/дн. При добро повлияване поддържащото лечение продължава с години.

Поддържащото лечение с Azathioprine 2.0-2.5 mg/kg/дн тегло се провежда поне 2 години, след което дозата се редуцира с 25 mg на 3-6 месеца.

При илеоцекалните форми на болестта, ако се провежда лечение с Budesonide, след 6-8-ма седмица се преминава към поддържаща доза с постепенно намаляване до 6 mg респективно до 3 mg/дн в комбинация с Mesalazine или имunosупресори в горепосочените дози.

При перианални изменения дозата на метронидазол се намалява с 250 mg всеки месец до пълно спиране, което трябва да стане приблизително за 1 година. Ако се прилага Infliximab поддържащото лечение продължава с венозни инфузии на всяка 8-ма седмица.

6.3. Подбор на болните за оперативно лечение.

6.3.1. Индикации за оперативно лечение на болните с УК.

- терапевтична резистентност
- неповлияни болни с фулминантен колит и тежка активност
- усложнения: масивна хеморагия, токсичен мегаколон, перфорация, илеус
- малигнена дегенерация

6.3.2. Индикации за оперативно лечение при БК.

- стриктури, стенози (фиброзни).
- възпалителен тумор, абсцеси, фистули
- малигнена дегенерация
- перфорация, масивна хеморагия, токсична дилатация (много по-рядко)

6.4. Избор и препоръки на подходящ диетичен режим.

Във фазата на активност при болните с УК и БК се изключват механично дразнещите храни, прясно мляко, въглехидрати и храни, които болните не понасят. В случай на тежка активност и фулминантните форми се препоръчва парентерално хранене или елементна /полуелементна диета - Alfare (Nestle)/. За продължителен период от време болният може да остане и на безглутенова диета. Тотално парентерално хранене трябва да се провежда и при болни с усложнения, както при такива със синдром на късото черво.

6.5. Хронични възпалителни заболявания на червата и бременност

При УК и БК е възможно успешно забременяване, износване на плода и нормално раждане. Все пак, жени с БК, независимо от локализацията, имат по-голяма честота на безплодие в сравнение със здравата популация в същата възраст. Безплодието може да е резултат на мъжки инфертилитет от Sulfasalazin. ХВЗЧ не водят до малформации на плода. Жените трябва да бъдат съветвани да забременяват когато заболяването е в ремисия и медикаментозната терапия е преустановена или сведена до прием на Sulfasalazin респ. Mesalazine, а при мъжете само Mesalazine. Ако забременяването е станало в период на ремисия, възпалителният процес най-често не се активира. Леката екзацербация не е индикация за аборт. При болни с тежка активност бременността също може да се износи само при желание на майката и под строг лекарски контрол. Медикаментозната терапия се ограничава до съответна доза Mesalazine (виж по-горе) и тотално парентерално хранене провеждани в стационар. Стероидите трябва да се избягват, но ако състоянието налага, могат да се дават малки дози, включително и при кърмачки. Имunosупресори и Metronidazole са забранени.

Независимо от състоянието на болестта, единствено желанието на жената ще определи дали да се износи

или прекъсне бременността. Съобразно с изискванията на добрата клинична практика е задължителна писмена информираност на пациентката за потенциалният риск/подобрене, както и стриктно съвместно наблюдение от гинеколог и гастроентеролог.

6.6.Звена отговорни за лечението и динамичното наблюдение на болните с ХВЗЧ.

6.6.1. Задължения на *общопрактикуващият* лекар(ОПЛ).

ОПЛ преглежда и контролира следните групи :

1. Болни с доказан УК и БК диагностицирани амбулаторно и/или стационарно, в лека активност и ремисия, независимо от локализацията, разпространението на процеса и усложненията.
2. Всички оперирани болни с УК и БК.
3. Всички болни с УК и БК в екзацербация като ги насочва към специалист-гастроентеролог или специалист-хирург в ДКЦ. При необходимост ОПЛ насочва болните с екзацербация директно за хоспитализация в гастроентерологична клиника или отделение.
4. Всички болни съмнителни за УК и БК.
5. Провежда ежемесечен клиничен и лабораторен контрол при болните с лека активност и тези с поддържаща терапия(Salazopyrin, Azathioprin и др.):
 - Хематологични показатели(Hb, Er, Leuco, Ht, Thr, фибриноген).
 - Биохимични показатели- кръвна захар, ALAT, креатинин. На всеки 3 месеца контролира gGTP, амилаза в серума, общ белтък и албумин.
6. Болните с пълна ремисия без поддържаща терапия контролира клинично и лабораторно на 6 месеца.

ОПЛ уведомява специалиста гастроентеролог от ДКЦ и специализираната гастроентерологична клиника за състоянието на болния с направление. Информация за болния от гастроентерологичната клиника/отделение общо-практикуващият лекар получава след изписване чрез епикриза.

6.6.2. Задължения на специалиста гастроентеролог от ДКЦ.

-Консултира болните с ХВЗЧ насочени от ОПЛ. При лабораторни отклонения и в зависимост от състоянието им разширява лабораторния панел.

-Изписва необходимите медикаменти след консултация с гастроентеролог от специализираната гастроентерологична клиника на болните в лека активност и в ремисия. Насочва болните в активност за стационарно лечение към гастроентерологична клиника или отделение.

-Формира и осъществява диспансерното наблюдение на болните с ХВЗЧ. Извършва диагностична РРС (с биопсия) на болните с хронично персистираща форма на улцерозен колит на всеки 3 месеца, а на болните в ремисия на 6-12 м.

6.6.3. Задължения на специалиста–гастроентеролог в гастроентерологична клиника и реаниматора в интензивното отделение.

-Дигностицира/потвърждава диагнозата ХВЗЧ като дефинира вида, активността, разпространението и съпътстващите усложнения.

-Извършва сигмоидо/колоноскопия с биопсия и рентгенологични изследвания, абдоминална и ендолуменна ехография, горна ендоскопия, тънчочревна биопсия, микробиологични и лабораторни изследвания и други.

-Определя и ръководи обема на терапията включително необходимата диета.

-Проследява и контролира състоянието на болния за преценяване терапевтичната ефикасност и евентуално настъпилите усложнения.

-При необходимост консултира болния с хирург, реаниматор или друг специалист. Ако състоянието на болния налага, активно съдейства за лечението му в необходимата специализирана клиника.

-След завършване на лечението (овладяване на активността) с подробна епикриза в която е уточнена поддържащата терапия, насочва болния към ОПЛ и специалиста гастроентеролог в ДКЦ.

Подготовката на материалите по изработване на консенсуса е извършена от доц. Д-р С. Стойнов, доц. Д-р З. Спасова и доц. Д-р Х. Кадиян.