

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ З ХВОРОБИ КРОНА ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ЩОДО ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ ЗАПАЛЬНИХ ХВОРОБ КИШКІВНИКА

Частина 3

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ДЕРМАТОЛОГІЧНІ ХВОРОБИ

Консенсусне твердження 20. Дерматологічні хвороби, асоційовані із ЗХК, належать до найпоширеніших позакишкових проявів (ПКП), і їхній зв'язок з фоною кишковою патологією може бути специфічним (метастатична хвороба Крона – ХК), реактивним (гангренозна піодермія, синдром Світа, вузлувата еритема, оральні виразки), асоційованим (нагнійний гідраденіт, псоріаз), пов'язаним з лікуванням (ураження шкіри, індуковані антагоністами фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), прояви гіперчутливості до інших препаратів, рак шкіри). За потреби слід одразу залучити до лікування дерматолога.

Коментар. Шкірні ПКП виникають приблизно в 15-20% пацієнтів із ЗХК. Реактивний тип шкірних ПКП має аналогічні ЗХК імунопатогенні механізми, але відмінні гістопатологічні ознаки; специфічний – аналогічні гістопатологічні ознаки, але розміщення поза межами травного тракту. Асоційований тип включає запальні й автоімунні процеси, які частіше трапляються при ЗХК, але не мають спільних гістологічних ознак або патогенетичних ланок. Ще один тип становлять ускладнення лікування.

Консенсусне твердження 21. Вузлувата еритема дуже часто асоціюється з фоною активною ЗХК, хоча слід виключити та/або пролікувати й інші причини. Оскільки вузлувата еритема пов'язана з активністю ЗХК, первинною метою є контроль фонового захворювання; зазвичай досягнення контролю ЗХК забезпечує зникнення уражень шкіри.

Коментар. Вузлувата еритема, яка є найпоширенішим дерматологічним захворюванням у разі ЗХК, характеризується появою болючих еритематозно-фіолетових підшкірних бляшок або вузликів 1-5 см у діаметрі. Висип зазвичай локалізується симетрично на екстензорних поверхнях нижніх кінцівок, а також на стегнах і передпліччях. Діагноз

ґрунтується на типовій клінічній картині. Більшість випадків вузлуватої еритеми є самообмежувальними й не потребують лікування, однак підтримувальна терапія може включати відпочинок з піднятими нижніми кінцівками, калію йодид, компресійні панчохи чи пов'язки. При сильних больових відчуттях може призначатися короткий курс оральних кортикостероїдів (КС); другу лінію лікування становить гідроксихлорохін.

Консенсусне твердження 22. Для лікування гангренозної піодермії рекомендовано застосовувати антагоністи ФНП- α , зокрема інфліксимаб. Доцільним є раннє їх призначення, передусім за тяжких проявів піодермії. Іншими методами лікування можуть бути системні КС, циклоспорин, устекіnumаб, дапсон, метронідазол і тетрацикліни, а в нетяжких випадках – топічні КС і топічні інгібітори кальциневрину. Рекомендовано якомога раніше залучити до лікування дерматолога.

Коментар. Гангренозна піодермія є другим за частотою й найбільш інвалідизувальним ПКП ЗХК. За цієї патології на шкірі виникають пустули або еритематозні папули та бляшки, часто в ділянці травматизації. Швидке виразкування з некрозом дерми призводить до утворення болючих глибоких виразок з нечіткими фіолетовими або гіперпігментованими краями та гнійною, але стерильною основою. Виразки виникають переважно на нижніх кінцівках (70-80%). Оскільки піодермії притаманні непередбачуваний клінічний перебіг, біль, вторинне інфікування й утворення шрамів, цей стан значно погіршує якість життя. Лікування має включати контроль болю та місцевий догляд за виразками. Протягом тривалого часу гангренозна піодермія вважалася складною в лікуванні, однак упровадження в клінічну практику антагоністів ФНП- α змінило це. У разі перистомальної піодермії доцільно застосовувати хірургічні методи (закриття стоми, хірургічна обробка рани).

Консенсусне твердження 23. Як першу лінію лікування синдрому Світа рекомендовано застосовувати системні КС. У стероїдозалежних або рефрактерних випадках можуть застосовуватися антагоністи ФНП-α.

Коментар. Синдром Світа належить до нейтрофільних дерматозів; діагноз цієї хвороби встановлюється на підставі раптової появи еритематозно-фіолетових болючих папул і бляшок; гістологічно виявляється нейтрофільна інфільтрація дерми без васкуліту. Асоційований із ЗХК синдром Світа найчастіше виникає в жінок середнього віку.

Наріжним каменем лікування є терапія ЗХК, іноді існує потреба в системних КС або біологічній терапії (інфліксимаб). У разі синдрому Світа, індукованого азатіоприном, може бути потрібне повне припинення застосування причинного препарату.

Консенсусне твердження 24. Нагнійний гідраденіт частіше супроводжує ХК, ніж НВК. За легкої та помірно тяжкої форми процесу може застосовуватися топічне лікування або системне (антибіотики, дапсон). У тяжких випадках першу лінію становить адаліумаб, іншими варіантами є інфліксимаб, устекинумаб, хірургічне втручання.

Коментар. Нагнійний гідраденіт характеризується утворенням рецидивних болючих фурункулів у місцях згинів кінцівок (пахви, пах). Між нагніним гідраденітом і ЗХК існує двоспрямований зв'язок, імовірними поясненнями якого є генетична схильність, імунна дисрегуляція та зміни мікробного балансу.

При нетяжкому гідраденіті застосовують антибіотики (тетрациклін або комбінацію кліндаміцину з рифампіцином); помірно тяжка та тяжка форма потребують ранньої консультації хірурга та/або застосування антагоністів ФНП-α (адаліумаб).

Окрім нагніного гідраденіту, ЗХК асоціюються зі збільшенням поширеності псоріазу, розацеа, атопічного дерматиту, тяжких форм акне, системного червоного вовчака, вітиліго, хронічної кропив'янки, лейкоцитокластичного васкуліту, вогнищевої алопеції. Застосування антагоністів ФНП-α також пов'язане з низкою несприятливих явищ з боку шкіри, зокрема ксерозу, парадоксальних псоріазиформних реакцій, псоріазиформної екземи тощо. Лікування таких ускладнень терапії ЗХК потребує тісної співпраці з дерматологом і, якщо змога, уникнення скасування антагоністів ФНП-α. Дерматологічне лікування зазвичай включає топічні КС, топічні антибіотики, пом'якшувальні засоби, аналоги вітаміну D, топічний такролімус, терапію ультрафіолетом. Утім, 5-35% пацієнтів потребують скасування антагоністів ФНП-α.

Схильність до інфекційних процесів (уражень папілома- й герпесвірусом, синдрому Світа) та раку

шкіри підвищують також тіопурини, а для сульфасалазину зафіксовано зв'язок з ексfolіативним дерматитом, синдромом Стивенса – Джонсона, DRESS-синдромом. Дерматологічні реакції на метотрексат включають алопецію та виразки слизової оболонки порожнини рота, на ведоліумаб – пов'язану з інфузіями гіперчутливість, свербіж, екзему й акне.

Рак шкіри переважно асоціюється не із самими ЗХК, а з їх лікуванням. На тлі ХК спостерігається в 1,5-2,8 раза вищий ризик розвитку меланоми.

Консенсусне твердження 25. Метастатична ХК являє собою рідкісну позакишкову патологію, яка уражає шкіру й ділянку геніталій. Для лікування застосовуються системні та введені в уражену ділянку КС, азатіоприн, метронідазол і антагоністи ФНП-α.

Коментар. Метастатична ХК має аналогічні звичайній ХК гістологічні ознаки, однак виникає в позакишкових ділянках у формі папул, бляшок, вузликів і виразок. Варіабельність клінічних проявів значно ускладнює діагностику. Зазвичай метастатична ХК проявляється як хронічний набряк пеніса, калитки, вульви або періанальної ділянки. Остаточний діагноз встановлюється лише за допомогою біопсії шкіри.

Для лікування легких форм застосовуються ін'єкції КС в уражену ділянку та тривале системне застосування метронідазолу (10-20 мг/кг/добу). Другою лінією виступають антагоністи ФНП-α й азатіоприн. За невдачі фармакотерапії проводяться хірургічні втручання.

ОРОФАЦІАЛЬНІ ПРОЯВИ

Консенсусне твердження 26. Орофаціальні прояви ЗХК є поширеними та включають афтозні виразки ротової порожнини, пародонтит, піостоматит і орофаціальний гранулематоз. У разі таких проявів рекомендовано лікування фонові ЗХК та допоміжне місцеве лікування, включаючи топічні КС.

Коментар. Поширеність оральних проявів ЗХК варіює від 0,7 до 37% пацієнтів. Найчастіше спостерігається афтозний стоматит. Більшість оральних проявів частіше супроводжують ХК, ніж НВК, за винятком піостоматиту, що виникає лише при НВК. Специфічні для ХК зміни слизової оболонки порожнини рота включають вигляд бруківки (глибокі виразки, які чергуються з нормальною слизовою), гранулематозний хейліт і папіломи.

ПРОЯВИ З БОКУ ВУХ І НОСА

Консенсусне твердження 27. Прояви ЗХК з боку рота та носа є дуже рідкісними; доказів для того, щоб рекомендувати будь-яке специфічне лікування, недостатньо.

Коментар. Із ЗХК асоціюється рідкісне автоімунне захворювання внутрішнього вуха й очей під назвою «синдром Когана». У цьому випадку раннє призначення КС може запобігти аудіовестибулярним розладам. Окрім того, в 50% пацієнтів із ЗХК виникають хронічні синоназальні захворювання.

ПРОЯВИ З БОКУ ОКА

Консенсусне твердження 28. Асоційовані із ЗХК прояви з боку ока є відносно поширеними. Найчастіше трапляється передній увеїт, рідше – епісклерит, кон'юнктивіт, склерит, неврит й ішемічна нейропатія зорового нерва, інші увеїти, оклюзія центральної вени сітківки, запалення орбіти, міозит.

Консенсусне твердження 29. Вибір оптимального лікування асоційованого із ЗХК увеїту залежить від типу увеїту й активності фонові ЗХК. Першою лінією лікування переднього увеїту виступають топічні КС. У разі проміжного, заднього та панувейту можуть бути потрібні інтравітреальні або системні КС у поєднанні зі стероїдозберігальними препаратами другої лінії або без них. Третьою лінією, яка застосовується в разі запалення, котре загрожує зору, є адаліумаб або інфліксимаб. Доказова база щодо біологічних засобів, які не є антагоністами ФНП- α , та малих молекул наразі відсутня. Увеїт має лікуватися ургентно спільно гастроентерологом і спеціалізованим на цій хворобі офтальмологом.

Коментар. Дані щодо поширеності увеїту при ЗХК є гетерогенними. Наприклад, у дослідженні Swiss IBD Cohort Study поширеність увеїту/ірити при ХК становила 11,11%, а при НВК – 5,6%. Велике американське дослідження виявило, що захворюваність на увеїт у осіб із ЗХК у 10 разів перевищує показники здорової групи контролю. Асоційований з ХК увеїт зазвичай є двобічним і виникає поступово, хоча можливий і раптовий початок. Для підтвердження діагнозу застосовується огляд за допомогою щілинної лампи. Диференційна діагностика має включати інфекційні й інші неінфекційні увеїти.

Консенсусне твердження 30. Для лікування склериту рекомендоване раннє застосування

пероральних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), можна також розглянути системні КС. У рефрактерних випадках або при неповній відповіді на лікування можуть застосовуватися стероїдозберігальні засоби, включаючи антагоністи ФНП- α . Для лікування епісклериту рекомендовано топічні лубриканти та прохолодні компреси. Якщо симптоми зберігаються, незважаючи на контроль ЗХК, слід розглянути топічні НПЗП та КС. Пацієнтів із симптомами склериту, зокрема болем у очах, який не дає заснути, слід негайно скеровувати до офтальмолога, оскільки правильна класифікація та лікування процесу впливають на його тяжкість і прогноз.

Коментар. Склерит виникає в <1% осіб із ЗХК. У британському популяційному дослідженні в пацієнтів з ХК ризик склериту був більш ніж утричі вищим, а в пацієнтів з НВК – більш ніж удвічі вищим порівняно із загальною популяцією. Склерит класифікують залежно від локалізації (передній, задній) і клінічного фенотипу (дифузний, вузловий, некротичний). Лікування проводить офтальмолог. У легких випадках застосовується курс пероральних селективних інгібіторів циклооксигенази-2. Існують також певні докази ефективності топічних НПЗП. Топічні КС можуть усувати біль, але їх тривале застосування призводить до підвищення внутрішньоочного тиску та катаракти. Системні КС (1-1,5 мг/кг/добу з поступовим зниженням дози) зазвичай потрібні при задньому й некротичному склериті та за відсутності відповіді на НПЗП. Як стероїдозберігальні засоби можна розглянути імуносупресанти (метотрексат, азатиоприн, мікофенолату мофетил, інгібітори кальциневрину). У разі неповної відповіді на КС та/або рефрактерності до імуномодуляторів застосовують біологічні препарати (інфліксимаб у дозі 5 мг/кг).

Епісклерит трапляється в 3,95 випадку на 1000 пацієнтів з ХК та в 4,73 випадку на 1000 пацієнтів з НВК. Ця хвороба зазвичай минає самотійно при досягненні контролю над ЗХК, тому лікування є симптоматичним (топічні лубриканти, прохолодні компреси). У разі неефективності додають топічні НПЗП або КС.

Література

Gordon H., Burisch J., Ellul P., et al. ECCO guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024; 18 (1): 1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108.