



КЛІНІЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Української гастроентерологічної
асоціації по веденню пацієнтів
похилого віку із запальними
захворюваннями кишечника

А.Е.Дорофєєв, С.М.Ткач, Н.В.Харченко, М.П.Захараш, В.Б.Шатило,
І.М.Скрипник, Т.Д.Звягінцева, В.П.Чижова



ЗАТВЕРДЖЕНО

Українською Гастроентерологічною
Асоціацією 17.11.2022 р.

Приблизно 1 із 160 людей похилого віку страждає на ЗЗК. Частота виявлення ЗЗК серед літніх людей поступово зростає на 5,2% щорічно [3]. Рівень захворюваності коливається від 4 до 8 на 100 000 населення для осіб старше 60 років. Клініцисти повинні бути готові до діагностики та диференційної діагностики ЗЗК у пацієнтів похилого віку та їх лікування враховуючи супутню патологію.

Показники захворюваності на НВК у людей старше 60 років є вищими, ніж на хворобу Крона та коливаються у Європі та США від 1,8 до 20 на 100 000 населення. Рівень захворюваності на ХК коливається від 1 до 10 на 100 000 населення у Європі та до 50 на 100 000 населення у Новій Зеландії [4]. У країнах, що розвиваються, в тому числі і в Україні, майже відсутня інформація щодо вікової захворюваності. Частка випадків із ЗЗК, діагнованих у похилому віці в кожній популяції, має практичне значення і буде змінюватися не тільки залежно від вікових показників захворюваності, але й від вікової структури населення. Враховуючи старіння популяції в Україні і в світі, а також часті випадки ЗЗК у літніх пацієнтів, кількість хворих похилого віку з ХК та НВК зростатиме. Догляд за літніми пацієнтами з ЗЗК створює проблеми щодо діагностики та прийняття терапевтичних рішень, тому вивчення особливостей ХК та НВК у пацієнтів похилого віку є актуальним. Для літніх хворих із ЗЗК перебіг захворювання, ефективність лікування та можливі побічні ефекти терапії, і не в останню чергу, ступінь впливу на якість життя, відрізняються порівняно з молодшими пацієнтами.

Твердження 1:

Загальноприйнятим визначенням ЗЗК у літніх людей є початок захворювання у віці 55-60 років і старше. Приймаючи рішення щодо лікування людей похилого віку, лікарі повинні оцінювати загальний стан пацієнта, а не враховувати лише хронологічний/біологічний вік людини.

Термін «люди похилого віку» використовується для опису пацієнтів старше 60 або 65 років, а в деяких випадках старше 70 років, і дослідження не розрізняють ЗЗК у похилого віку та літніх пацієнтів, яким його діагностували в більш молодому віці [3,5]. Тим не менш, стан здоров'я людей похилого віку порівняно з молодшою популяцією є більш неоднорідним з точки зору впливу, який старіння має на якість

життя людини, функціональні обмеження і типи захворювань. Тому ми вважаємо, що в залежності від країни проживання доцільно говорити про початок «другої половини життя» людини, або захворювання у похилому віці в різні вікові періоди. Тому для українських хворих із ЗЗК термін «пацієнти старшого віку» доцільно використовувати для хворих починаючи з 55-60 років.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ЗЗК У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ВІКУ

Розвиток ЗЗК у пацієнтів в похилому віці найчастіше обумовлений сумациєю несприятливих факторів, як зовнішнього середовища, так і генетичної схильності, що не була реалізована у молодому віці при відсутності додаткових чинників.

Твердження 2:

Тенденції у факторах ризику, які спостерігаються у молодших хворих на ЗЗК, зазвичай зберігаються і у пацієнтів похилого віку, що свідчить про те, що ЗЗК у похилому віці мають подібну етіологію. Однак багато факторів ризику розвитку ЗЗК були визначені майже виключно в молодих популяціях.

Стать. Співвідношення статей у пацієнтів з хворобою Крона має незначні відмінності. Якщо серед хворих ХК А1 по Монреальській класифікації співвідношення жінки/чоловіки є однаковим, то у пацієнтів ХК А2 відмічається незначна перевага жінок, а при ХК А3 відмінностей в залежності від статі не визначається. У датській національній когорті переважання випадків ХК серед жінок було найбільш вираженим у віковій групі 15–29 років, зменшившись до помірної переваги 7,9 проти 6,1 на 100 000 у віковій групі 60–74 роки [6]. Для хворих НВК у тій самій когорті визначали незначну перевагу чоловіків у віці старше 60 років. У найбільшій когорті пацієнтів із ЗЗК похилого віку виявлено переважання жінок з ХК старших за 60 років у співвідношенні 1,5:1. При цьому у хворих з НВК у цій когорті відмічено переважання чоловіків, яке поступово зростало з віком, починаючи з 40 років, досягаючи співвідношення 2:1 у хворих на НВК похилого віку [7].

Сімейний анамнез та генетична схильність. Немає достатньо даних, які конкретно стосуються цієї проблеми. У реєстрі ЕРІМАД сімейний анамнез щодо ХК та НВК зменшується з віком, так що лише 7% хворих ХК старше 60 років мали несприятливий сімейний анамнез

порівняно з 16% пацієнтів ХК А1 [7]. Для НВК відповідні цифри становили 3% для людей похилого віку проти 13% для НВК А1. В той же час, дослідження окремих генів у популяціях хворих 33К похилого віку відрізняються від аналізу сімейного анамнезу.

В українській популяції хворих з НВК похилого віку були вивчені і проаналізовані у порівнянні з молодими пацієнтами з НВК поліморфізми генів сімейства Toll-подібних рецепторів (TLR 2,3,4), а також NOD2/ Card15, Jak2 і IL-10. При проведенні аналізу зв'язку онднуклеотидних поліморфізмів (SNP) з розвитком НВК виявлено, що у хворих з НВК похилого віку частіше виявлявся поліморфізм генів патерн-розпізнавальних сигнальних рецепторів (PRR) TLR2, TLR3 і TLR4 *Asp299Gly*, а також цитоплазматичних PRR - NOD2/*Card15*, що може модифікувати імунну відповідь і сприяти розвитку НВК. У пацієнтів молодого віку з НВК частіше зустрічався поліморфізм генів Jak2 і IL-10, що відповідають за цитокіновий каскад імунної відповіді, що може обумовлювати більш агресивний перебіг захворювання у цих пацієнтів.

При аналізі окремих SNP виявлено, що у молодих пацієнтів з НВК превалює гомозиготний поліморфізм AA *Arg753Gln* гена TLR2, а у хворих похилого віку частіше зустрічався гетерозиготний варіант AG поліморфізму TLR2. Крім того, у молодих пацієнтів з НВК домінували гомозиготні поліморфізми (PP і LL) *Rhe412Leu* TLR3, які зустрічалися у 89,5% пацієнтів, у той час як майже у чверті хворих з НВК похилого віку виявлявся гетерозиготний (PL) TLR3, що могло створювати передумови для розвитку більш важкого кишкового дисбіозу у цих пацієнтів.

У хворих на НВК різного віку виявлені різноспрямовані варіанти поліморфізмів *Asp299Gly* гена TLR4. Якщо у молодих пацієнтів з НВК домінував гетерозиготний AG поліморфізм, то у хворих на НВК похилого віку – гомозиготний AA поліморфізм *Asp299Gly* гена TLR4. Це може бути додатковим генетичним маркером пізнього дебюту захворювання у пацієнтів з НВК.

Крім цього, було визначено, що у пацієнтів з НВК домінують комбінації поліморфізмів TLR, які виявлені у 74,7% хворих. При цьому у молодих пацієнтів з НВК ізольований поліморфізм одного з TLR зустрічався у кожного третього хворого, а у пацієнтів похилого віку - лише у 14,0% осіб. У всіх вікових групах українських пацієнтів з НВК превалювало поєднання поліморфізмів генів TLR3 і TLR4, при цьому

комбінація цих поліморфізмів у хворих похилого віку зустрічалася достовірно частіше. У літніх пацієнтів з НВК поліморфізми сімейства Toll-подібних рецепторів носили полігенний характер та поєднані поліморфізми TLR виявлялися у 86% хворих.

Отже, наявність поєднаних поліморфізмів TLR може впливати на розвиток НВК, особливо у пацієнтів старше 55-60 років.

Гетерозиготні варіанти СТ поліморфізму C-819T гена IL-10 і AG варіант поліморфізму G-1082A гена IL-10 достовірно частіше зустрічалися у літніх хворих з НВК, і, можливо, могли сприяти розвитку НВК у пацієнтів старше 55-60 років.

Аналіз окремих SNP при НВК показав, що серед літніх пацієнтів із НВК визначається тенденція до переважаючого гетерозиготних поліморфізмів патерн-розпізнавальних рецепторів, причому як сигнальних TLR, так і цитоплазматичних NOD2/*Card15*, що може розглядатися як біологічний маркер генетичної схильності до початку НВК у пацієнтів другої половини життя. Можливо, такі генетичні зміни в поєднанні з іншими несприятливими факторами, є одними з ключових у розвитку НВК в похилому віці.

У той же час, у молодих пацієнтів з НВК достовірно частіше зустрічається гетерозиготний PV варіант поліморфізму *Val 617* *Rhe* гена Jak2, що може обумовлюватися модифікацією реакції на сигнальні молекули, в тому числі цитокіни зі зміною синтезу білка і порушенням процесів проліферації та апоптозу клітинами слизової оболонки товстого кишечника. Це може призводити до більш важкого, агресивного перебігу НВК і служити маркером генетичної схильності до початку НВК в молодому віці.

При аналізі зв'язку SNP досліджуваних генів з розвитком НВК, використовувались мультиплікативні моделі при дотриманні рівноваги Харді-Вайнберга і загальні моделі випадках відсутності цієї рівноваги. У пацієнтів з НВК виявлено асоціацію між захворюванням і поліморфізмом генів TLR, IL-10, NOD2/*Card15*. У той же час, асоціації з онднуклеотидними поліморфізмами у пацієнтів з НВК різного віку дещо відрізнялися як за кількістю, так і за варіантами поліморфізмів. У хворих на НВК похилого віку ці асоціації носили полігенний характер і спостерігалася тенденція до зв'язку з гетерозиготними поліморфізмами, тоді як у молодих пацієнтів з НВК визначені більш часті і тісні асоціації з гомозиготними поліморфізмами.

Таким чином, генетичний профіль хворих на НВК різного віку

дещо відрізняється. Проведений аналіз моделей успадкування дозволив визначити наявність зв'язку генотипу AG + GG гена TLR2 і генотипу GA + AA гена NOD2/Card15, як основних маркерів, які вказують на можливість виникнення і розвитку НВК у пацієнтів похилого віку (старше 55 років), а також генотип AA + AG гена TLR4, який має протективний характер у розвитку захворювання у цій когорті пацієнтів.

Зміни кишкового мікробіому. Зміни кишкового мікробіому грають важливу роль у патогенезі ЗЗК. Бактерії беруть участь у модифікації локальної імунної відповіді, регулюють проникність слизового бар'єру кишечника, і багато в чому стан мікробіому зумовлює можливість виникнення і ступінь вираженості запальних процесів в кишечнику [8].

У хворих із ЗЗК визначається зниження бактеріальної різноманітності кишкового мікробіому [9]. Відомо про модифікацію бактеріальних ентотипів, зниження *Bacteroidetes* і *Firmicutes* і підвищення кількості менш поширених бактеріальних таксонів. Це призводить до змін життєдіяльності кишкової флори, збільшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, анаеробів, зменшення бутират-продукуючої флори [10]. У пацієнтів із ЗЗК знижуються кількість регуляторних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*, зменшується їх метаболічна активність [11]. На сьогодні проведено небагато досліджень кишкового мікробіому у пацієнтів із ЗЗК похилого віку, в той же час визначення особливостей дисбіозу у таких хворих важливо для оцінки активності захворювання та розробки індивідуалізованих схем лікування.

Українській когорті пацієнтів із НВК похилого віку проаналізовані особливості мікробіому кишечника у порівнянні з молодими хворими з НВК. У всіх пацієнтів з НВК, незалежно від віку виявлено синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), який було діагностовано за допомогою водневого дихального тесту з лактулозою. Доведено, що в усіх вікових групах по міру зростання поширеності на НВК визначається збільшення інтенсивності СНБР. У пацієнтів молодого віку з НВК інтенсивність СНБР була більш вираженою, ніж у хворих похилого віку.

Мікробіологічні особливості кишкового дисбіозу були проаналізовані за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з відповідними праймерами. У хворих на НВК виявлені зміни

кишкових ентотипів із зниженням *Bacteroidetes* і *Firmicutes* при зростанні *Actinobacteria* та іншої умовно-патогенної флори. В той же час в залежності від віку мікробіологічні особливості дещо відрізнялись. У молодих пацієнтів з НВК превалювали зниження *Firmicutes* при зростанні *Actinobacteria*, а у хворих похилого віку зниження *Bacteroidetes* при значному зростанні іншої умовно-патогенної флори. Рівень регуляторної флори *Akkermansia muciniphila* і *Faecalibacterium prausnitzii* у хворих на НВК знижувався. У молодих пацієнтів із НВК виявлено зниження *Akkermansia muciniphila*, а у літніх хворих – *Faecalibacterium prausnitzii*. Ці зміни мікробіому корелювали із збільшенням поширеності НВК.

Ступінь активності НВК мала суттєвий вплив на склад кишкового мікробіому. У хворих на НВК при підвищенні активності захворювання виявляли зниження кількості *Bacteroidetes* і *Firmicutes* на тлі підвищення *Actinobacteria*. В той же час у літніх пацієнтів з НВК при зростанні активності захворювання *Bacteroidetes* знижувалися більш інтенсивно, ніж у молодих хворих, що може бути додатковим мікробіологічним критерієм діагностики захворювання в різному віці. При цьому у хворих із НВК молодого віку кількість *Akkermansia muciniphila* суттєво знижувалась при зростанні активності захворювання, тоді як у літніх пацієнтів навіть при незначному підвищенні фекального кальпротектину (ФК) (легка, помірна активність) рівень цієї бактерії залишався у межах норми.

Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* у хворих із НВК похилого віку знижувався більш інтенсивно, ніж у молодих пацієнтів. Рівень ФК може побічно відбивати ступінь мікробіологічних змін при НВК і тісно корелює з активністю захворювання. Мікробіологічні особливості і рівень ФК можуть використовуватися як додаткові діагностичні маркери при постановці діагнозу НВК і визначення його активності.

Генетична схильність та інші несприятливі фактори мають певний вплив на зміни кишкового мікробіому. В той же час у пацієнтів із НВК похилого віку особливого значення набуває сумація дії несприятливих факторів, що може індукувати розвиток та впливати на перебіг захворювання.

У пацієнтів з поліморфізмом IL-10 виявлено значне зниження *Bacteroidetes* при зростанні *Actinobacteria*, особливо у літніх хворих на НВК. Поліморфізм генів TLR-2-3-4 у хворих на НВК поєднувався зі зниженням *Bacteroidetes* і *Firmicutes* при зростанні *Actinobacteria*,

крім цього визначено збільшення кількості іншої умовно-патогенної флори, переважно у літніх пацієнтів із НВК. Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* у хворих на НВК з поліморфізмами генів IL-10 і TLR4 перевищувала середньогрупові показники, що може відображати компенсаторні мікробіологічні можливості кишкового мікробіому в умовах запалення і дисбіозу.

Ожиріння. Ожиріння є новим фактором ризику ХК, який було підтверджено в декількох дослідженнях [12]. У єдиному дослідженні, яке дозволяє проводити оцінку ролі ожиріння при ХК в старшому віці, було продемонстровано, що ожиріння було більш поширеним при ХК, головним чином у хворих віком старше 55 років.

Немає даних стосовно людей похилого віку щодо ролі апендектомії чи багатьох інших встановлених факторів ризику ЗЗК, таких як брак харчових волокон і фізичних вправ. Інші передбачувані фактори ризику, пов'язані з дитинством, не видаються доречними.

ПОЧАТОК ТА ПЕРЕБІГ ЗЗК У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

Деякі літні пацієнти можуть мати атипові прояви ЗЗК, хоча перші симптоми захворювання схожі у молодих і літніх пацієнтів. Біль у животі та системні скарги, такі як лихоманка та втрата ваги, спостерігаються у літніх пацієнтів рідше, ніж у молодших пацієнтів із ЗЗК [13].

Твердження 3:

Діагноз ЗЗК слід розглядати у пацієнтів старшого віку, які мають діарею, ректальні кровотечі, невідкладні позиви, біль у животі або втрату ваги. Фекальний кальпротектин або лактоферин можуть допомогти визначити пріоритетність пацієнтів з низькою ймовірністю ЗЗК для ендоскопічної оцінки.

Твердження 4:

Пацієнти, які мають гематохезію або хронічну діарею з підозрою на ЗЗК, мікроскопічний коліт або колоректальну неоплазію, повинні пройти колоноскопію. У літніх хворих із сегментарним лівостороннім колітом на фоні дивертикульозу слід розглянути діагноз сегментарного коліту, пов'язаного з дивертикульозом, на додаток до можливого ЗЗК.

Для пацієнтів похилого віку з ХК характерна більш часта локалізація хвороби у товстій кишці. Літні пацієнти з ХК частіше страждають від ректальної кровотечі та рідше повідомляють про біль у животі при першому зверненні. Пацієнти літнього віку з НВК частіше

потребують госпіталізації, особливо при першому загостренні хвороби. Крім того, літнім пацієнтам з НВК частіше необхідні хірургічні втручання, навіть на початку захворювання, на відміну від молодих хворих з НВК. Ці особливості можуть бути результатом або більш важкого першого загострення НВК у літніх хворих, або більш важкого і тривалого діагностичного процесу, або загальним станом і супутніми захворюваннями цієї групи пацієнтів. Диференціальна діагностика повинна бути більш ретельною у літніх хворих із ЗЗК, слід виключити, серед іншого, інфекції, включаючи інфекцію *Clostridium difficile* (CDI), ішемічний коліт, сегментарний коліт, пов'язаний з дивертикулярною хворобою, або ентероколопатію, індуковану нестероїдними протизапальними препаратами.

Пацієнти похилого віку з НВК, як правило, мають більшу частоту ректальних кровотеч і менше скаржаться на біль в животі, лихоманку або втрату ваги при зверненні. Клінічні прояви НВК схожі в усіх вікових групах.

Розповсюдженість запалення у кишечнику у пацієнтів похилого віку більш обмежена, ніж у молодих хворих на ЗЗК.

Твердження 5:

Діагностичне обстеження літніх пацієнтів із ЗЗК не відрізняється від інших дорослих пацієнтів. Однак диференційна діагностика повинна бути більш ретельною у літніх людей, і, зокрема, слід ретельно виключити злякисні новоутворення, інфекційні причини, ішемічний коліт, мікроскопічний коліт, сегментарний коліт, пов'язаний з дивертикулярною хворобою або застосуванням нестероїдних протизапальних засобів.

Твердження 6:

При ХК пацієнти похилого віку частіше мають ураження товстої кишки (L2), а не клубової (L1). При НВК найчастіше діагностується лівобічний коліт, тоді як можливе ураження та ізольований проктит зустрічається рідше, ніж у молодих хворих.

Твердження 7:

Ризик госпіталізації, пов'язаної з ЗЗК, вищий у літніх пацієнтів з НВК, а не у хворих на ХК. Пацієнти похилого віку мають вищий ризик хірургічного втручання під час або незабаром після встановлення діагнозу, тоді як частота тривалого хірургічного втручання подібна до хворих молодого віку.