

Новые подходы к диагностике и лечению язвенного колита в детском возрасте

Загорский С.Э.

Полесский государственный университет, Пинск, Беларусь

Zagorskiy S.E.

Polesky State University, Pinsk, Belarus

New approaches to diagnosis and treatment of pediatric ulcerative colitis

Резюме. Даны современные практические рекомендации по ведению детей с язвенным колитом, принятые международными экспертными группами в этой области на основании совместного обсуждения и анализа литературных данных.

Ключевые слова: язвенный колит, колоноскопия, индекс PUCAI.

Медицинские новости. – 2013. – №8. – С.46–50.

Summary. Modern practical recommendations in management of pediatric ulcerative colitis, which were formulated by international expert groups in this field on the base of a robust consensus process and a systematic review of the literature, are presented in the article.

Key words: ulcerative colitis, colonoscopy, Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index.

Meditsinskie novosti. – 2013. – N8. – P.46–50.

На фоне сохраняющейся высокой распространенности заболеваний органов пищеварения отмечается тенденция к изменению их структуры в детском и подростковом возрасте. Увеличивается количество больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, поражениями пищевода, желчнокаменной болезнью, панкреатитом [2, 4].

Язвенный колит (следует использовать общепринятый в международной практике термин вместо старого – «неспецифический язвенный колит») относится к хроническим рецидивирующим заболеваниям кишечника, подходы к диагностике и лечению которых в последние годы претерпели значительные изменения [1, 3]. Основные положения современного ведения этого заболевания отражены, в частности, в документах, опубликованных ведущими экспертными организациями Европы: ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) и ECCO (European Crohn and Colitis Organization) [12]. Однако анализ последних международных рекомендаций по практическим аспектам тактики и стратегии в диагностике и лечении язвенного колита (ЯК) в детском возрасте включает в себя ограниченный спектр вопросов, возникающих при изучении этой патологии [12, 15].

Частота первичной заболеваемости ЯК составляет 1–4 случая на 100 000 детского населения в год, при этом в 15–20% случаев болезнь стартует в детском возрасте [5]. У детей в два раза чаще

(60–80% пациентов), чем у взрослых, встречается распространенный колит, чем обусловлено более тяжелое течение болезни. Как следствие, дети значительно чаще госпитализируются при обострениях и требуют хирургического вмешательства (40% случаев в течение 10 лет) [8, 14]. Кроме того, у детей имеются возрастные особенности течения болезни, влияющие на рост, половое созревание, нутритивный статус и минеральную плотность костей, психосоциальные потребности и развитие.

ЯК следует подозревать у больных с жалобами на кровавую диарею, тенезмы, абдоминальную боль, при наличии выраженных симптомов следует обращать внимание на потерю веса, слабость и рвоту. Однако единых критериев постановки диагноза ЯК нет.

Диагностика ЯК базируется на оценке комплекса данных анамнеза, физикального обследования и колоноскопии с гистологическим исследованием множественных биопсий [12].

План обследования детей при постановке диагноза «язвенный колит» [12]:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- колоноскопия с множественными биопсиями
- эзофагогастродуоденоскопия;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (альбумин, печеночные ферменты, С-реактивный белок, сывороточное железо);
- исследование кала на инфекцион-

ные возбудители (в том числе трехкратно на *Clostridium difficile*) и паразиты;

- до двух лет и по показаниям иммунологическое и аллергологическое обследование;

- по показаниям фекальные маркеры воспаления (калпротектин, лактоферрин и S100A12);

- по показаниям серологические маркеры (антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)).

Во всех случаях для исключения болезни Крона (БК) рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Согласно the EuroKids registry, у одного из 13 больных (7,5%) с колитом при проведении ЭГДС выявлена БК [9].

Первичное лабораторное обследование должно включать в себя общий анализ крови, биохимический анализ крови (альбумин, печеночные ферменты, С-реактивный белок (СРБ) и уровень железа). Воспалительные изменения в крови могут отсутствовать, особенно при легкой форме. Так, уровни гемоглобина, альбумина, тромбоцитов и СОЭ были нормальными у 54% детей с впервые установленным диагнозом ЯК при легкой степени активности [10].

Обязательным считается исследование кала для исключения инфекционного генеза диареи, также настоятельно рекомендуется исследование кала на *Clostridium difficile* не менее трех раз. При указании в анамнезе на недавние дальние поездки могут быть показаны дополнительные анализы кала.

При атипичных проявлениях и у детей младше двух лет показано иммунологическое обследование, включающее определение популяций лимфоцитов (Т, В, NK, NK-Т клеток), уровня иммуноглобулинов, функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов (для исключения хронической гранулематозной болезни). Аллергологическое обследование у детей младшего возраста основывается преимущественно на элиминации из рациона определенных пищевых продуктов. При необходимости по показаниям у детей младше года определяют уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10).

Маркёры воспаления в анализе кала, в первую очередь кальпротектин, а также лактоферрин и S100A12, позволяют дифференцировать колит и невоспалительную диарею. Тем не менее в большинстве случаев при ЯК отмечается наличие крови в стуле, что указывает на воспаление кишечника. Таким образом, при диагностике ЯК обычно нет необходимости в определении фекальных маркёров, хотя в ряде случаев их определение может помочь для сравнительного анализа в динамике болезни.

При проведении дифференциального диагноза между ЯК и БК может быть полезным исследование таких серологических маркёров, как антитела к цитоплазме нейтрофилов (anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) и антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)). В случае положительного теста на ANCA необходима тщательная ревизия диагноза ЯК.

Общепризнанное мнение о том, что при ЯК всегда поражается прямая кишка и воспаление прогрессивно распространяется на другие отделы толстого кишечника, на сегодняшний день представляется упрощенным [11]. Макроскопические признаки поражения прямой кишки выявляются только у 5–30% больных, и большинство из них не «абсолютны». Возможно обнаружение легкой эритемы в слепой кишке у взрослых и у детей. Как правило, илеит протекает в легкой форме, без эрозий и сопровождается тяжелым панколит. Учитывая многосторонний и непостоянный характер поражений при ЯК, в диагностике заболевания в детском возрасте важно выполнение илеоколоноскопии в полном объеме и ЭГДС

со ступенчатыми биопсиями. Учитывая значительную долю больных с атипичными гистологическими данными, для исключения БК показана рентгеноскопия верхних отделов пищеварительного тракта с контрастированием. В случае выраженного обострения ЯК первоначально может быть выполнена сигмоскопия, однако в последующем должна быть проведена колоноскопия.

Эндоскопические исследования рекомендуется выполнять при постановке диагноза, перед значительными изменениями в лечении и при необходимости уточнения клинических данных; не рекомендуется эндоскопическое обследование при нетяжелых обострениях и в ремиссии, за исключением контроля раковой трансформации. Основанием для такого подхода к назначению эндоскопического обследования является отсутствие доказательств того, что оценка заживления деструктивных поражений слизистой оболочки кишечника имеет преимущества по сравнению с клиническими данными в подтверждении ремиссии.

Высокоинформативным критерием для определения активности болезни является индекс PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index), который легко рассчитывается, может использоваться для ежедневного контроля и не включает эндоскопические или лабораторные маркёры (табл. 1). Обычно уровень PUCAI менее 10 пунктов свидетельствует о ремиссии, 10–34 – легкая активность, 35–64 – средняя активность, 65 и больше – высокая активность. О значительном лечебном эффекте можно говорить при снижении индекса PUCAI не менее чем на 20 пунктов, хотя в процессе наблюдения для отдельных пациентов могут использоваться индивидуальные критерии оценки.

Планируя изменение лечебной тактики при ухудшении, необходимо убедиться, что появившиеся симптомы связаны именно с активностью ЯК, а не с другой патологией (синдромом раздраженного кишечника, дисбиозом, осложнениями болезни (например, стенозом), целиакией, непереносимостью препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) или инфекцией (в первую очередь, *Clostridium difficile* и *Cytomegalovirus*) и др.).

В процессе наблюдения показано периодическое проведение общего анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровня альбумина, печеночных ферментов и С-реактивного бел-

Таблица 1 Педиатрический индекс активности язвенного колита (PUCAI) [13]

Признак	Баллы
1. Боль в животе	
Боль отсутствует	0
Боль можно игнорировать	5
Боль невозможно игнорировать	10
2. Кровь в стуле	
Нет	0
Небольшое количество, менее чем в 50% эпизодов стула	10
Небольшое количество в большинстве эпизодов стула	20
Большое количество, более 50% содержимого стула	30
3. Консистенция стула (в большинстве случаев)	
Оформленный	0
Частично оформленный	5
Полностью неоформленный	10
4. Частота стула за сутки	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
больше 8	15
5. Ночные эпизоды стула	
Есть	0
Нет	10
6. Уровень активности больного	
Ограничений активности нет	0
Нечастое ограничение активности	5
Резкое снижение активности	10
Общая сумма – 0–85	

Таблица 2 Основные дифференциально-диагностические критерии язвенного колита у детей [12]

Заболевание	Клинические проявления	Обследование
Инфекционный колит	Острое начало, часто с повышением температуры и нередко со рвотой; редко протекает более трех недель	Исследование кала на инфекционные факторы, включая <i>Clostridium difficile</i> и паразиты; по показаниям на туберкулез и <i>Yersinia</i>
Аллергический колит (часто в раннем возрасте)	Кожные проявления, непереносимость белка коровьего молока в анамнезе, отягощенный семейный анамнез по атопии	Определение общих/специфических Ig E, кожные пробы, биопсии из кишечника (эозинофильная инфильтрация, лимфонодулярная гиперплазия), эффект элиминации белка коровьего молока и других аллергенов
Васкулит (редко)	Сопутствующие внекишечные проявления (со стороны кожи, суставов и глаз)	HLA-B5, биопсия кожи, серологические маркеры
Иммунодефицитные состояния (редко)	Начало болезни в первые месяцы жизни; частое вовлечение перианальной области; фолликулит или экзема на коже; другие грибковые или бактериальные инфекции	Обязательная консультация иммунолога при раннем начале болезни с проведением специальных иммунологических тестов для исключения хронической гранулематозной болезни, общего переменного иммунодефицита, синдрома Вискотта–Олдрича и др.

ка. Если при легкой активности болезни часто отмечаются нормальные показатели крови, то при более высоких уровнях активности имеется прямая корреляция с показателями СОЭ и СРБ [10].

Высокий уровень калпротектина (выше 100 нг/г) указывает на воспалительный процесс, однако требуются дополнительные исследования для определения информативности этого теста в клинической оценке течения заболевания, включая прогностическую ценность в плане вероятности развития рецидива. Основные дифференциально-диагностические критерии приведены в табл. 2.

Лечение

Пероральный прием препаратов 5-АСК остается первоочередным методом лечения для достижения ремиссии при легкой и среднетяжелой форме ЯК, а также для поддерживающей терапии во время ремиссии, независимо от того, какое лечение использовалось в качестве стартового.

К препаратам 5-АСК относятся месалазин и сульфасалазин. В настоящее время нет доказательств влияния лекарственной формы месалазина (с контролируемым или pH-зависимым освобождением) на эффективность лечения. Доза месалазина составляет 60–80 мг/кг в сутки в два приема, не превышая суточную дозу 4,8 г. В некоторых случаях доза может быть повышена до 100 мг/кг в сутки, однако доказательств эффективности такой тактики нет. Сульфасалазин дозируется 40–70 мг/кг в сутки в два приема, максимум 4 г в сутки. Ректальные формы 5-АСК применяются в дозе 25 мг/кг в

сутки, до 1 г в сутки. Максимальная доза при комбинации оральных и ректальных форм не должна превышать стандартную пероральную дозу более чем на 50% или 6,4 г в сутки у взрослых.

Поддерживающая доза должна соответствовать стартовой и только после длительной ремиссии может быть снижена (не ниже 40 мг/кг или 2,4 г в сутки).

Имеются данные о равной эффективности сульфасалазина и месалазина, хотя первый значительно дешевле и предпочтителен при сопутствующей артропатии. В то же время применение сульфасалазина ассоциируется с большей частотой побочных эффектов, преимущественно таких, как головная боль, гастроинтестинальные расстройства. Кроме того, сульфасалазин может ингибировать кишечный транспорт фолиевой кислоты.

Отсутствие положительной динамики при использовании 5-АСК препаратов в течение двух недель является показанием к дополнительному назначению местной терапии или оральных глюкокортикостероидов (ГКС). При этом следует продолжать поддерживающее лечение 5-АСК, несмотря на недостаточный эффект, учитывая высокий уровень безопасности этих препаратов. Резкая отмена 5-АСК может привести к обострению болезни. Вышеуказанное последствие подтверждает диагноз и обоснованность применения препаратов 5-АСК.

Местное применение препаратов 5-АСК может быть эффективным у отдельных детей с легкой и среднетяжелой формой проктита, однако эта клиниче-

ская форма редко (5%) встречается в детском возрасте [9, 14]. Комбинированная терапия пероральными и местными препаратами 5-АСК более эффективна, чем назначение только пероральных лекарств. Поэтому при переносимости для достижения ремиссии пероральное лечение препаратами 5-АСК следует дополнить клизмами с препаратами этой группы, даже при распространенном воспалительном процессе. При этом ректальные формы 5-АСК более эффективны по сравнению с местной стероидной терапией.

Оральные глюкокортикостероиды являются эффективным средством для достижения ремиссии, но не для поддерживающей терапии. ГКС показаны при среднетяжелой форме ЯК с системными симптомами, в отдельных случаях тяжелой формы без системных симптомов или при неэффективности лечения 5-АСК. По данным литературы, до 80% детей с ЯК требуют назначения ГКС в первые три месяца болезни [8]. У большинства детей с тяжелой формой ЯК предпочтение должно быть отдано внутривенному введению ГКС. Стандартная дозировка преднизолона составляет 1 мг/кг один раз в сутки, но не более 40 мг. Однократный утренний прием ГКС позволяет снизить риск задержки роста у больных детей. Не имеет преимуществ назначение будесонида. Последние исследования демонстрируют эффективность применения оральных и ректальных форм нового кортикостероида, оказывающего местное действие, – беклометазона 17,21-дипропионата.

Рисунок 1 Схема назначения преднизолона (мг в сутки)

Неделя										
1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я	10-я	11-я
40	40	30	30	25	20	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

Примечания: Стартовая доза (на 1-й неделе) зависит от тяжести обострения (и составляет 15–40 мг в сутки). После купирования тяжелого обострения ЯК начальная суточная доза может достигать 60 мг. При отсутствии отчетливой положительной динамики при среднетяжелых и тяжелых формах (т.е. при снижении индекса PUCAI менее чем на 20 пунктов) в течение 7–14 дней или при увеличении PUCAI на 20 и более пунктов, после исключения других причин, которые могут вызвать рефрактерность к гормональной терапии, необходимо усиление лечения.

При отсутствии эффекта от ГКС в течение 7–14 дней следует уточнить оптимальную дозу и выполнение пациентами назначений врача (комплаенса), а также исключить другие причины возникновения симптомов. Схема назначения преднизолона у детей с ЯК представлена на рис. 1 [12].

Через 2–3 недели от начала лечения при уровне индекса PUCAI 15–30 следует оставить прежнюю дозу (с увеличением длительности курса на неделю); при уровне PUCAI выше 35 – вернуться на неделю к предыдущей дозе и затем снижать дозу медленнее; при индексе PUCAI выше 60 или его увеличении не менее чем на 20 пунктов необходимо усиление терапии.

В некоторых случаях возможно снижение дозы через 5 дней, а не через неделю. При низких дозах возможно использование альтернирующей схемы приема преднизолона, что снижает риск развития побочных явлений.

Следует избегать стероидной зависимости у детей, для чего рекомендуется строго обоснованное их применение и использование альтернативных методов лечения. Под стероидной зависимостью понимают случаи, когда наступает ухудшение при постепенном плановом снижении дозы ГКС или возникновении рецидива в течение трех месяцев после завершения курса ГКС. У детей стероидная зависимость встречается значительно чаще (в 45% случаев на первом году наблюдения), чем у взрослых [8].

Пробиотики, антибиотики. На сегодняшний день недостаточно доказательств для рекомендаций по стандартному назначению антибиотиков или пробиотиков с целью достижения и поддержания ре-

миссии у детей с ЯК. Тем не менее, пробиотики могут использоваться при легких формах ЯК, если нет эффекта от назначения 5-АСК [12].

Иммуномодуляторы. Для поддержания ремиссии у детей, у которых нет эффекта на фоне терапии 5-АСК, со стероидной зависимостью и при частых рецидивах (2–3 раза в год), рекомендуется назначение тиопуринов (азатиоприна и меркаптопурина). Эти препараты не купируют обострения (индукции ремиссии). Терапевтический эффект тиопуринов может наблюдаться через 10–14 недель от начала лечения. Тиопурины являются препаратами выбора для поддерживающей терапии после тяжелых обострений, купированных стероидной терапией. При применении один раз в сутки дозировка азатиоприна составляет 2,5 мг/кг, меркаптопурина – 1–1,5 мг/кг.

Так как терапия тиопуринами может вызвать такое тяжелое осложнение, как выраженное угнетение костного мозга, по возможности рекомендуется определить активность тиопуринметилтрансферазы (TPMT). Полезно также определение метаболитов тиопуринов. В любом случае необходимо контролировать уровень клеток крови и печеночные пробы. Другие вероятные осложнения терапии тиопуринами: развитие панкреатита, гриппоподобных проявлений и гастроинтестинальных расстройств.

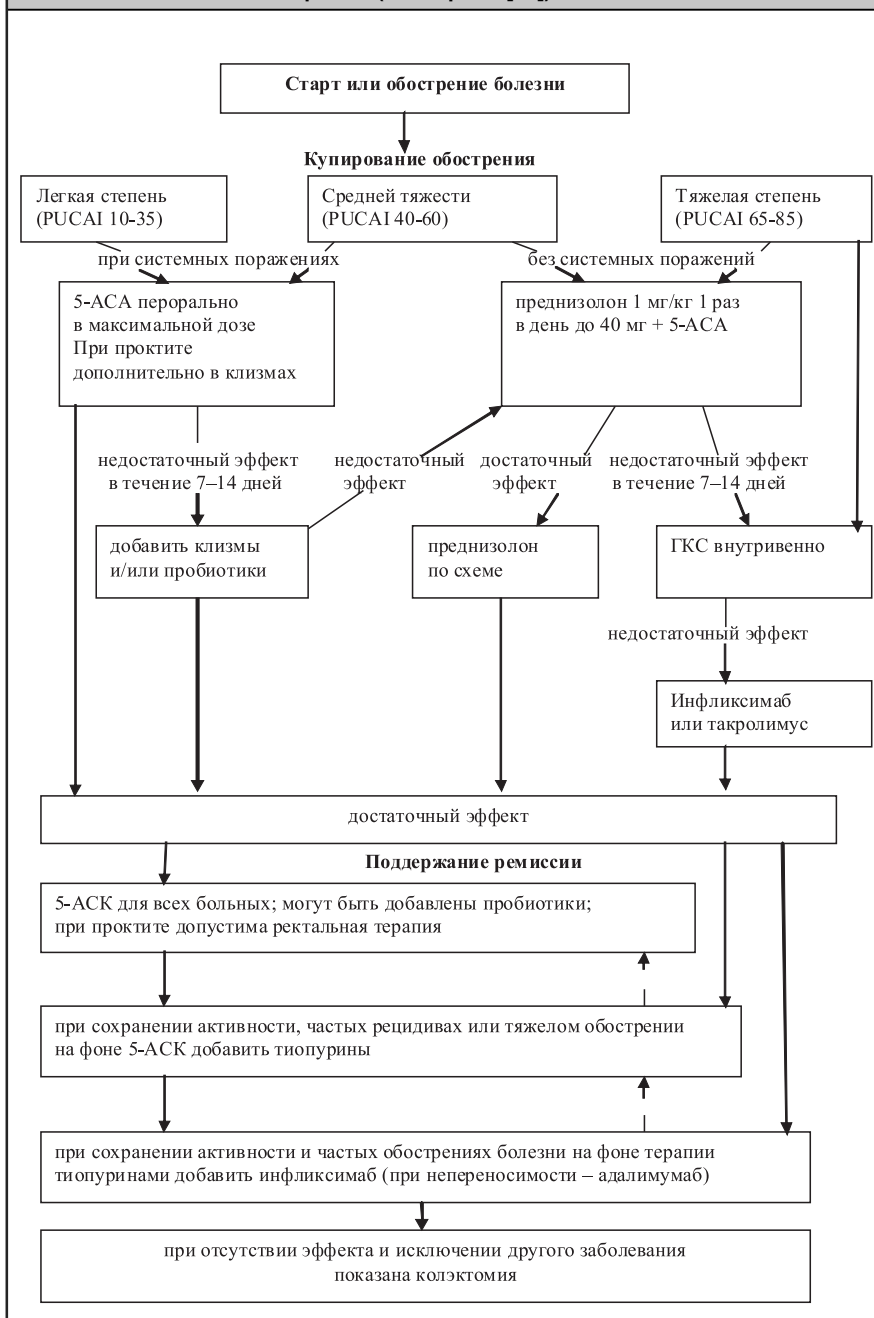
Наряду с тиопуринами для поддерживающей терапии можно использовать и препараты 5-АСК, если был достигнут быстрый эффект при назначении ГКС. При назначении циклоспорина или такролимуса (ингибитора кальциневрина) для купирования тяжелого обострения ЯК их следует отменить в течение четырех месяцев с переходом на тиопурины. Сове-

менные доказательства для того, чтобы рекомендовать метотрексат при ЯК в педиатрической практике, неубедительны. Однако в редких случаях он может быть рекомендован у пациентов с неэффективностью или интолерантностью к терапии тиопуринами. Желательно закончить вакцинацию живыми вакцинами не позднее 6 недель до начала иммуносупрессивной терапии, однако иммунизация не является поводом для отсрочки необходимых назначений.

Биологические агенты. Основными препаратами из этой группы, применяемыми для лечения ЯК, являются антитела к фактору некроза опухоли α (ФНО- α) – инфликсимаб и адалимумаб. **Показания для назначения инфликсимаба:** случаи с непрерывно рецидивирующим или гормонозависимым течением, не поддающиеся контролю терапией 5-АСК и тиопуринами, а также рефрактерность к стероидотерапии. Назначается в дозе 5 мг/кг (стартовые дозы вводятся трехкратно в течение 6 недель с переходом на поддерживающую дозу 5 мг/кг каждые 8 недель), при необходимости проводится индивидуальная коррекция дозы, желательно с определением уровня препарата и антител к нему в крови. Для купирования обострения необходима отмена инфликсимаба в течение 4–8 месяцев после перехода на тиопурины. Адалимумаб следует назначать только при отсутствии эффекта от инфликсимаба.

Из других методов лечения предлагаются фильтрационные методики (гранулоцит / моноцит аферез, лейкоцитоферез, гранулоцитоферез), заражение гельминтами и использование омега-3 жирных кислот. Первые два метода имеют недостаточную доказательную базу для оценки их эффективности, а

Рисунок 2 Схема лечения язвенного колита в детском возрасте (модиф. по [12])



П р и м е ч а н и е : Эффект может быть расценен как достаточный при снижении индекса PUCAI не менее чем на 20 баллов. Полная клиническая ремиссия соответствует уровню ниже 10 баллов.

последний метод оказался неэффективным [12].

Хирургическое лечение. Колэктомия может быть показана у детей с активным или гормонозависимым ЯК при отсутствии эффекта от максимальной терапии 5-АСК, тиапуринами и анти-ФНО терапии или при обнаружении кишечной дис-

плазии. Лапароскопический метод более предпочтителен у детей с учетом меньшего количества осложнений и лучших косметических результатов. До хирургического вмешательства должно быть проведено тщательное уточнение диагноза с выполнением повторных илеоколоноскопий и исключением других причин симптомов.

Нутритивный статус и рост детей с ЯК должен постоянно контролироваться, при необходимости проводится нутритивная поддержка. В первичном лечении ЯК энтеральное или парентеральное питание обычно не применяется. Специальные диеты и пищевые добавки неэффективны в лечении обострений и для поддерживающей терапии ЯК у детей и даже могут привести к дефициту определенных нутриентов. При высокоактивном ЯК и длительном лечении ГКС важен контроль минеральной плотности костей.

Схема лечения детей с язвенным колитом представлена на рис. 2.

Детям и подростками с ЯК рекомендована психологическая коррекция, при этом необходим контроль за выполнением ими врачебных назначений, особенно при нестабильном состоянии. При переводе подростков во взрослую поликлинику следует убедиться в их психосоциальной готовности к соблюдению необходимых мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Загорский С.Э., Беляева Л.М. Хронические воспалительные заболевания кишечника у детей и подростков (современный подход к диагностике, лечению и реабилитации). – Минск, 2007. – 29 с.
2. Запруднов А.М., Григорьев К.И. // Педиатрия. – 2011. – №2. – С.6–13.
3. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Мазанкова Л.Н. и др. – М., 2010. – 100 с.
4. Щербаков П.Л., Лобанов Ю.Ф. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – №1. – С.3–8.
5. Benchimol E.I., Fortinsky K.J., Gozdyra P. et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2011. – Vol.17. – P.423–39.
6. Bousvaros A., Antoniolli D.A., Coletti R.B. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2007. – Vol. 44. – P. 653–674.
7. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol.41. – P.1–7.
8. Jakobsen C., Bartek J.Jr., Wewer V. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol.34. – P.1217–1224.
9. Levine A., de Bie C.L., Turner D. et al. // Inflamm. Bowel Dis. – 2012, May 8. doi: 10.1002/ibd.23013 [Epub ahead of print].
10. Mack D.R., Langton C., Markovitz J. et al. // Pediatrics. – 2007. – Vol.119. – P.1113–1119.
11. Rajwal S.R., Puntis J.W., McClean P. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2004. – Vol.38. – P.66–69.
12. Turner D., Levine A., Escher J.C. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol.55. – P.340–361.
13. Turner D., Otley A.R., Mack R. et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol.133. – P.423–432.
14. Van Limbergen J., Russell R.K., Drummond H.E. et al. // Gastroenterology. – 2008. – Vol.135. – P.1114–1122.
15. Wilson D.C., Thomas A.G., Croft N.M. et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol.50. – S.14–34.

Поступила 21.02.2013 г.