

Лекция

С.Ю. Терещенко

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии

Контактная информация:

Терещенко Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 г, **тел.:** 8 (391) 228-06-83, **e-mail:** legise@mail.ru

Статья поступила: 14.10.2008 г., **принята к печати:** 09.03.2009 г.

В статье представлены современные данные о распространенности, факторах риска, диагностике и лечению болезни Крона у детей и подростков. Рассмотрены вопросы нутритивной поддержки, энтерального питания, доказательные данные о возможности индукции и поддержки ремиссии. Подробно освещены современные подходы к терапии рефрактерных форм болезни Крона с использованием нового направления «биологической терапии», в частности, применение инфликсимаба.

Ключевые слова: дети, подростки, болезнь Крона, диагноз, лечение.

58

В последние годы значительный прогресс был достигнут в диагностике и лечении болезни Крона, особенно ее рефрактерных форм. Высокий интерес специалистов к болезни Крона отражает результат поиска в системе PubMed с запросом «Crohn's disease», выдающий ссылки на 23 046 статей, а поисковая система Google по тому же запросу выдает уже 2 350 000 ссылок. Необходимо отметить, что распространенность болезни Крона неуклонно увеличивается, особенно в экономически развитых странах, а около трети пациентов заболевают в детском и подростковом возрасте. Хотя клинические проявления болезни Крона у детей и взрослых достаточно схожи, детский и подростковый возраст характеризуется наличием отличительных признаков, не встречающихся у взрослых пациентов, в частности, задержки физического развития и пубертата. Причем в дебюте болезни и при относительно низкой ее активности эти признаки могут быть единственным проявлением болезни Крона, что нередко приводит к ошибочной и поздней диагностике.

За последние годы был опубликован ряд согласительных документов, посвященных болезни Крона — Европейский консенсус ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) [1] и консенсус рабочей группы ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition), который был суммирован как «Proto criteria» [2]. К сожалению, болезни Крона в отечественной педиатрической литературе посвящено весьма небольшое количество публикаций, а последние годы были отмечены ростом числа пациентов в нашей клинике, что в совокупности и послужило поводом для написания настоящего сообщения.

Болезнь Крона — воспалительное заболевание пищеварительного тракта неизвестной этиологии с возможностью поражения любого его отдела от ротовой полости до перианальной области, характеризующееся прерывистым (сегментарным) трансмуральным поражением слизистой и широким спектром кишечных и внекишечных клинических проявлений. Вместе с неспецифичес-

S.Y. Tereshchenko

Research Institute for Medical Problems of Northern Siberian Department of RAMS

Crohn's disease among children and teenagers: diagnostics and up-to-date therapy approaches

The article presents modern data on prevalence, risk factors, diagnostics and treatment of Crohn's diseases among children and teenagers. It covers the issues of nutritive support, enteral feeding, demonstrative data on induction and remission support. The article gives complete information about modern therapy approaches to refractory forms of Crohn's diseases based on a new trend of «biological therapy» — more specifically, based on infliximab.

Key words: kids, teenagers, Crohn's diseases, diagnosis, treatment.

ким язвенным колитом болезнь Крона входит в группу основных хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей и взрослых. Однако, в отличие от болезни Крона, неспецифический язвенный колит (НЯК) характеризуется поверхностным непрерывным поражением слизистой преимущественно толстого кишечника с почти облигатным развитием проктосигмоидита.

Распространенность и факторы риска

По данным шведских исследователей, опубликованных в журнале *Lancet*, ежегодная заболеваемость болезнью Крона у детей увеличилась с 2,4/100 000 в 1990–1992 гг. до 5,4/100 000 в 1996–1998 гг., в то время как заболеваемость НЯК за этот же период была относительно стабильной, составив 3,9–3,0/100 000 [3]. Согласно последним опубликованным в 2007 г. данным, в настоящее время в США распространенность болезни Крона составляет 58 случаев на 100 000 детского населения [4]. Оба заболевания, болезнь Крона и НЯК, чаще встречаются в экономически развитых странах и чаще в северных регионах, нежели в южных. Болезнь Крона чаще встречается у мальчиков в подростковом возрасте, в то время как у детей младше 10 лет болезнь встречается реже, чем НЯК, при котором, к тому же, нет существенных гендерных различий [5]. Имеющаяся при воспалительных заболеваниях кишечника, особенно при болезни Крона, семейная агрегация заболеваемости наводит на мысль о возможной генетической предрасположенности. Действительно, выявлена ассоциация болезни с HLA локусом DR1–DQ5 и геном IBD1 (мутация NOD2/CARD15).

Патогенез болезни точно не установлен, предполагается сложное взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов, приводящих к нарушению системного и местного иммунного ответа на многочисленную кишечную флору. При этом возможны как дисрегуляция нормального иммунного ответа на обычную микрофлору кишечника и/или продукты ее метаболизма, так и формирование необычной иммунной реакции на бактерии в результате нарушения барьерной функции слизистой.

Обсуждаются несколько внешнесредовых факторов, которые могут влиять на возможность реализации генетической предрасположенности. В частности, существуют гипотезы о возможном влиянии на возникновение болезни Крона избыточного употребления рафинированного сахара, недостаточного употребления фруктов/овощей и ω -3 жирных кислот, неблагоприятного течения перинатального периода, отсутствия грудного вскармливания, наличия эпизодов диареи в грудном возрасте, коревой инфекции, использования нестероидных противовоспалительных средств и оральных контрацептивов. Эпидемиологическими данными у взрослых показана протективная роль курения в отношении НЯК, тогда как для болезни Крона показано более чем 2-х кратное увеличение риска для курящих [6]. Хотя механизм влияния указанных эпидемиологических факторов риска остается неясным, неоспоримым представляется важнейшая роль внешней среды и образа жизни в реализации генетического компонента, что проявляется, в частности, значительным преобладанием и ростом заболеваемости болезнью Крона в экономически благополучных странах («гигиеническая гипотеза»).

Диагностика

Диагностический подход при болезни Крона обычно включает 5 шагов [7]:

1. Клиническое предположение на основании данных анамнеза, физикального осмотра и скрининговых лабораторных данных.

2. Скрининговое исключение заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.
 3. Объективное подтверждение наличия хронического воспалительного поражения ЖКТ с выявлением локализации преимущественного поражения.
 4. Дифференциальный диагноз болезни Крона и НЯК.
 5. Идентификация внекишечных проявлений болезни.
- Первые 2 шага вполне могут быть выполнены врачами первичного звена, тогда как последующие 3 шага, как правило, выполняются в специализированных отделениях.

Клиническое предположение

Хронические воспалительные заболевания кишечника могут быть заподозрены при наличии таких признаков, как:

- задержка физического развития и пубертата;
- рецидивирующая абдоминальная боль;
- хроническая диарея (особенно с наличием явной или скрытой крови);
- клинические симптомы анемии;
- перианальные изменения (часто ошибочно диагностируемые как геморроидальные узлы);

а также одновременного наличия необъяснимых другими причинами повышения температуры тела, похудания, кожных проявлений (узловатая эритема и гангренозная пиодермия) и артрита. Данные физикального обследования дополнительно могут выявлять оральные изъязвления, болезненность при пальпации и пальпируемые абдоминальные массы в правых отделах живота.

Диагностическая значимость указанных признаков значительно возрастает при скрининговом тестировании стула на наличие скрытой крови и обнаружение в нем большого количества лейкоцитов. Дополнительные лабораторные находки могут включать увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, признаки анемии, увеличение уровня С-реактивного белка и гипоальбуминемию. Однако нормальные показатели указанных тестов не позволяют исключить болезнь Крона. Так, в исследовании D.R. Mack et al. [8] тестирование 500 детей с впервые диагностированными хроническими воспалительными заболеваниями кишечника показало нормальные значения вышеперечисленных лабораторных показателей у 22% детей с болезнью Крона.

В последние годы в клиническую практику был внедрен ряд серологических тестов, помогающих как при скрининговой диагностике воспалительных заболеваний кишечника, так и при дифференциальной диагностике болезни Крона и НЯК. ASC-антитела (anti-saccharomyces cerevisiae antibody) выявляются у 40–80% пациентов с болезнью Крона с поражением терминальных отделов подвздошной кишки и редко обнаруживаются при НЯК. Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные антитела (p-ANCA) обнаруживаются у 60–80% пациентов с НЯК и только в 10–27% при болезни Крона, причем значительно чаще при варианте болезни с поражением толстого кишечника. К сожалению, эти тесты пока обладают субоптимальной чувствительностью, что препятствует их рутинному использованию.

Исключение заболеваний, имеющих сходную клиническую картину

Как известно, рецидивирующая абдоминальная боль — одна из наиболее часто встречающихся жалоб в педиатрической практике, в большинстве случаев являющаяся проявлением функциональных заболеваний ЖКТ, например, синдрома раздраженного кишечника [9, 10]. Проводя

дифференциальную диагностику болезни Крона с функциональными заболеваниями ЖКТ, педиатру необходимо помнить о «симптомах тревоги», требующих расширенных диагностических мероприятиях для детей с наличием рецидивирующих абдоминальных болей:

- необычная выраженность симптомов или прогрессирующее течение болезни;
- персистирующая боль в правом верхнем и правом нижнем квадрантах живота;
- дисфагия;
- частая персистирующая рвота;
- ночная диарея;
- абдоминальная боль, заставляющая ребенка просыпаться;
- немотивированное повышение температуры тела;
- немотивированное похудание;
- задержка физического развития, пубертата;
- гепато-спленомегалия, лимфаденопатия;
- симптомы артрита;
- изменения в общем анализе крови (анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз);
- примесь крови в кале, положительные тесты на скрытую кровь;
- периректальные заболевания;
- семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), целиакии, язвенной болезни.

Особенно важным является оценка физического развития и признаков пубертата, поскольку у 50% детей и подростков первые проявления болезни включают исключительно задержку темпов роста и пубертата, задолго до появления каких-либо интестинальных проявлений.

Основными заболеваниями, с которыми необходимо проводить скрининговую дифференциальную диагностику у пациентов с предполагаемым воспалительным заболеванием кишечника, проявляющимся подострой и хронической диареей, являются кишечные инфекции и целиакия. Диагностику может помочь бактериологический посев кала с попыткой выделения культур бактерий родов *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *C. difficile*, *E. coli* (O157:H7), а также микроскопическое выявление амебной инфекции. При подозрении на антибиотик-ассоциированную диарею помочь может определение в кале токсина *Clostridium difficile*. Некоторым образом может помочь проведение серологических тестов на целиакию.

У пациентов с наличием явной или скрытой крови в стуле и минимальными признаками, позволяющими думать о воспалительном процессе в кишечнике, должны быть соответствующим образом исключены полипы кишечника, дивертикул Меккеля, анальные фистулы и геморрой. В то же время, нужно отметить, что редко встречающийся в детско-подростковом возрасте геморрой, иногда ошибочно диагностируется при наличии классических перианальных изменений, характерных для болезни Крона.

Необходимо помнить, что геморрагический васкулит также может проявляться общевоспалительными симптомами, абдоминальными болями и наличием крови в стуле. Для пациентов, у которых доминирующими симптомами являются правосторонние абдоминальные боли и/или пальпируемые абдоминальные массы, исключению должны подлежать редко встречающиеся туберкулез и лимфома кишечника. У девочек в этом случае должны быть исключены гинекологические причины указанных симптомов («chronic pelvic pain syndrome»).

Объективное подтверждение наличия хронического воспалительного поражения ЖКТ желательно проводить в специализированных отделениях с использованием конт-

растной рентгенографии тонкого и толстого кишечника, колоноскопии с биопсией («золотой стандарт»), видеокапсульной эндоскопии, фиброгастродуоденоскопии.

Детям и подросткам с доминирующими в клинической картине задержкой роста и пубертата (при исключении семейных форм) в первую очередь рекомендуется проведение контрастной рентгенографии тонкого и толстого кишечника. Классическими рентгенографическими признаками болезни Крона являются: прерывистый характер поражения с вовлечением в процесс тонкого кишечника, наличие изъязвлений и узловатости слизистой, стриктуры в области подвздошной и слепой кишок, кишечная обструкция и фистулы.

Пациентам с диареей и наличием крови в стуле и в случае выраженных лабораторных изменений (при исключенных инфекционных причинах) в первую очередь рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией. При проведении колоноскопии эндоскопист должен попытаться обследовать также и терминальный отдел подвздошной кишки и забрать биоптаты из него и каждого отдела толстого кишечника.

Эндоскопическими признаками, характерными для болезни Крона, являются прерывистый характер мелкоузловатого (по типу «булыжной мостовой») поражения слизистой оболочки с наличием неизмененных ее участков, малые афтозные язвочки, линейный характер изъязвления, относительное снижение степени воспаления по направлению к прямой кишке, изъязвление и сужение илеоцекальных клапанов, кишечные фистулы и стриктуры. Гистологические находки, позволяющие разграничить острый колит от хронического включают в себя нарушение архитектуры крипт, базальный лимфоцитоз и Paneth's метаплазия. Характерными гистологическими признаками болезни Крона являются неказеозные гранулемы, несмежные с разрушенными криптами и трансмуральные лимфоидные агрегаты.

Лечение болезни Крона у детей и подростков

Терапия болезни Крона у детей и подростков должна быть комплексной и включать в себя нутритивную поддержку, медикаментозное и, при необходимости, хирургическое лечение, психологическую помощь. Кроме того, ведение пациентов должно включать регулярное наблюдение для оценки нутритивного статуса, эффективности терапии и возможных ее осложнений, скрининга колоректального рака у более старших пациентов [11]. Препараты для лечения болезни Крона разделяются на 2 группы: препараты для индукции ремиссии (купирования обострения) и препараты для удержания ремиссии.

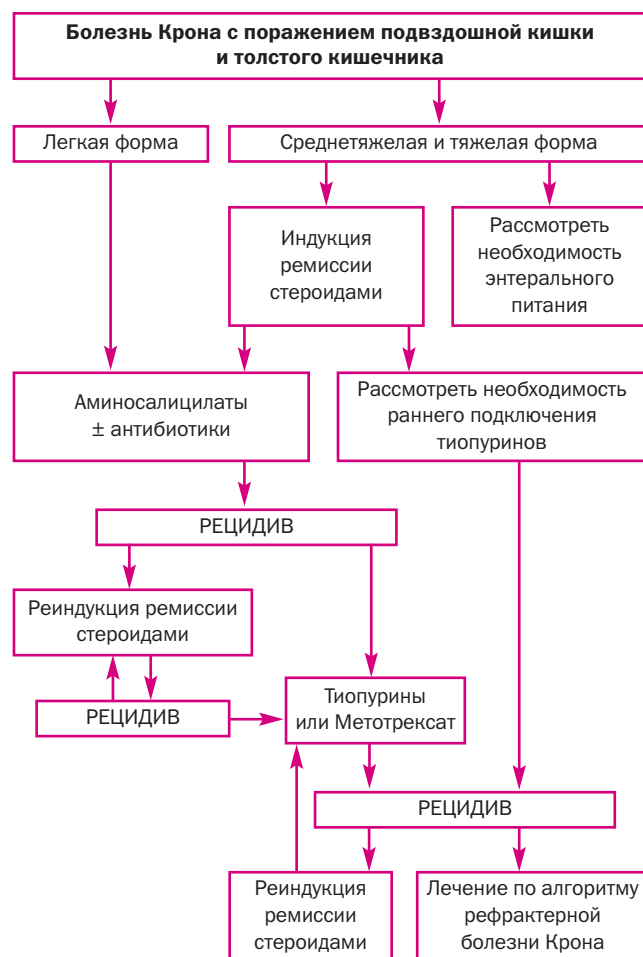
Нутритивная поддержка

и устранение возможных факторов риска

У детей и подростков с нередко встречающейся при болезни Крона задержкой роста и развития может потребоваться увеличение общей калорийности пищи (до 85–90 ккал/кг в сут) и суточного потребления белка (до 2,4–3,0 г/кг в сут). Дополнительное введение пищевых веществ может использоваться в виде частичного или полного энтерального питания (для индукции ремиссии при наличии активного воспаления), в исключительных случаях при очень тяжелом течении болезни может использоваться парентеральное питание.

Эффективность длительной диеты со сниженным количеством пищевых волокон для предупреждения обострения при болезни Крона не доказана, тем не менее, у пациентов с наличием стриктур для предупреждения обструкции должны быть исключены продукты с большим количест-

Рис. 1. Алгоритм стартовой терапии впервые диагностированной болезни Крона с поражением подвздошной кишки и толстого кишечника у детей и подростков [11]



вом нерастворимых пищевых волокон (семечки, орехи, попкорн, термически необработанные овощи и т.д.).

При вовлечении в воспалительный процесс тонкого кишечника у детей нередко возникает вторичная лактазная недостаточность, которая требует назначения безлактозной диеты. При длительном «стаже» болезни у пациентов с высоким риском формирования мочекаменной болезни должна быть использована диета с низким содержанием оксалатов. Если сам пациент (родители) связывают обострение болезни с каким-то индивидуально непереносимым продуктом, имеет смысл установить дополнительные пищевые ограничения в разумных пределах.

Есть рандомизированное исследование, показавшее умеренный клинический эффект ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для удержания ремиссии при этом заболевании [12]. Научные данные об эффективности пробиотиков при болезни Крона отсутствуют. Хотя пищевое добавление *Lactobacillus johnsonii* LA1 неэффективно для поддержания ремиссии при болезни Крона [13], эксперты предлагают не переносить эти результаты на все пробиотики и рекомендуют проведение соответствующих рандомизированных испытаний.

25–40% пациентов с болезнью Крона имеют латентный и клинически значимый (гипохромная микроцитарная анемия) дефицит железа, который может компенсироваться согласно двум известным стратегиям: оральное и парентеральное (внутримышечное, внутривенное) восполнение

[14]. В качестве первой линии у пациентов с легким/среднетяжелым течением болезни чаще используется пероральный путь введения препаратов железа, однако примерно у 20% пациентов развивается непереносимость пероральных препаратов (диарея, тошнота, вздутие живота), и может наступить обострение болезни. Предупредить непереносимость можно постепенным наращиванием дозы железа, пользуясь преимущественно жидкими лекарственными формами, а также приемом препарата во время еды. У пациентов с непереносимостью оральных форм, а также в случае тяжелой болезни Крона показано парентеральное введение железа. В случае рефрактерной к традиционной терапии анемии оправданным может быть использование эритропоэтина [15]. Необходимо помнить, что у некоторых больных с активным воспалением в тонкой кишке (а также при ее частичной резекции) возможно формирование классической макроцитарной B_{12} -зависимой анемии, что требует своевременной диагностики и лечения. У детей при болезни Крона описано частое развитие микронутриентной недостаточности в виде дефицита жирорастворимых витаминов А, Е, D, К, а также цинка, селена и фолиевой кислоты, что требует соответствующего скрининга и коррекции.

Около 30% детей и подростков с болезнью Крона имеют признаки остеопороза, который имеет при этом заболевании смешанный генез (дефицит витамина D, мальабсорбция кальция, побочное действие системных стероидов). Многие авторы рекомендуют регулярный скрининг для своевременного выявления остеопороза у таких пациентов и его коррекцию (1200–1500 мг/сут кальция и 400 ЕД/сут витамина D). Бифосфонаты не рекомендуются к использованию у детей, за исключением случаев тяжелого остеопороза с переломами.

Поскольку эпидемиологическими исследованиями убедительно показана связь факта курения с развитием болезни Крона и уменьшение числа обострений после прекращения курения у взрослых пациентов, подросткам следует особенно активно внушать роль здорового образа жизни при имеющемся у них заболевании. Пациентам с болезнью Крона следует исключить либо использовать с особой осторожностью нестероидные противовоспалительные средства, поскольку эти препараты могут приводить к обострению болезни (возможно, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 обладают лучшей переносимостью в данной ситуации [16]).

Индукция ремиссии

Полное энтеральное питание (exclusive enteral nutrition) может снижать интенсивность кишечного воспаления, способствуя восстановлению слизистой в активной воспалительной фазе болезни Крона. Используется для индукции ремиссии изолированно либо в сочетании с другими препаратами, например аминсалицилатами или стероидами (чаще в Европе, чем в Северной Америке). Считается, что эффективность полного энтерального питания для индукции ремиссии при болезни Крона в целом составляет 50–80%, немного уступая использованию стероидов [17]. Необходимо отметить, что, по мнению отдельных авторов, такой способ индукции ремиссии более подходит для вариантов заболевания с поражением толстого кишечника (особенно при сформированной стероидзависимости), но не при изолированном вовлечении илеоцекальной области [17].

Энтеральное питание может быть назначено в двух вариантах: пероральным сипингом (предпочтительнее) или через зонд. Сипингом (от англ. sip — маленький глоток) называется вариант энтерального питания, когда питательная смесь

потребляется через рот мелкими глотками [18]. В настоящее время в мире производится более 200 искусственных смесей для энтерального питания, в России на сегодняшний день разрешено использование 37 официально зарегистрированных питательных смесей [18]. Для лечения детей с болезнью Крона могут использоваться элементарная или полимерная формула питательной смеси (например, Osmolite, 1 ккал/мл [17]), в соответствии с энергетическими потребностями ребенка в расчете на идеальный вес. Длительность полного энтерального питания составляет 4–6 нед (хотя эффект может наступить уже в первые 8–10 дней терапии) с последующим постепенным введением обычных видов пищи (1 новый продукт в 3 дня) и снижением количества потребляемой смеси [17].

В целом, эксперты считают, что энтеральное питание сравнимо по эффективности с использованием стероидов, но «более предпочтительно у детей из-за отсутствия побочного действия и благоприятного влияния на рост» [1, 19].

Аминосалицилаты — относительно безопасные препараты, умеренно эффективны для индукции ремиссии при нетяжелых обострениях болезни Крона (доказательства лимитированы), эффективность для удержания ремиссии не является доказанной. Клинический ответ в виде уменьшения диареи при приеме аминосалицилатов может наблюдаться уже в первые дни от начала их приема, однако для развития полного эффекта часто требуется 3–6 нед. Для некоторых аминосалицилатов разработаны протоколы их местного использования в виде клизм при поражении дистальных отделов толстого кишечника.

Сульфасалазин обеспечивает двойной эффект, метаболизируясь в толстом кишечнике с помощью кишечной флоры на две субстанции: 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), обладающую противовоспалительным эффектом, и сульфапиридин, обладающий антибактериальным эффектом. Использование при болезни Крона ограничивается случаями с поражением толстого кишечника, особенно его дистальных отделов. Требуется постепенное повышение дозы: в первые 3–4 дня используется половинная доза (2 раза в сут вместе с приемом пищи), затем при удовлетворительной переносимости доза постепенно увеличивается до 50–75 мг/кг в сут (в первые 2 нед используется до 2 г/сут, далее при отсутствии адекватного ответа доза может быть увеличена до максимальной суточной — 4–6 г). Поскольку сульфасалазин обратимо ингибирует абсорбцию фолатов, при его использовании рекомендуется добавление 1 мг/сут фолиевой кислоты.

Препараты 5-АСК: месалазин (месаламин), олсалазин, балсалазид наиболее часто используются в специальной кишечнорастворимой оболочке, что позволяет им проявлять свое действие на уровне дистальных отделов тонкого кишечника и левых отделов толстого кишечника. Препараты менее эффективны при поражении толстого кишечника, чем сульфасалазин, особенно при вовлечении его дистальных отделов. Переносятся пациентами лучше, чем сульфасалазин, обладая меньшим количеством побочных эффектов. Часто требуют относительно высоких доз для появления клинического эффекта.

Антибактериальные препараты — в основном используются при наличии кишечных осложнений (абсцессов и периаанального поражения), однако при легких вариантах болезни Крона с поражением толстого кишечника могут индуцировать ремиссию, по эффективности не отличаясь от аминосалицилатов. Могут использоваться изолированно или вместе с аминосалицилатами.

Метронидазол — обычно хорошо переносится, побочные эффекты даже при длительном приеме редки и включают в себя металлический привкус во рту, дисульфирамовую

реакцию при приеме этанолсодержащих субстанций, периферическую нейропатию. **Ципрофлоксацин** — используется у подростков старше 14 лет, побочные эффекты могут включать антибиотик-ассоциированную диарею, тендиниты, аллергические реакции.

Глюкокортикостероиды

Местные стероиды. Будесонид в кишечнорастворимой оболочке высвобождается и наиболее активно действует в подвздошной и слепой кишке, оказывая лишь местное действие без выраженных системных эффектов. Эффективность при колите ограничена восходящим отделом толстого кишечника. Инициальная стартовая доза для взрослых и подростков составляет 9 мг/сут, разделенная на 3 приема с дальнейшим возможным снижением до 3 мг/сут. Доза для детей младшего возраста точно не определена, хотя есть один ретроспективный анализ эффективности у детей с легкой формой болезни Крона, где использовались дозы от 0,45 мг/кг в сут до 9 мг/сут [20]. В целом, локальное использование будесонида уступает системным стероидам по своей эффективности индуцировать ремиссию.

Системные стероиды при болезни Крона в дозе 1–2 мг/кг в сут (по преднизолону) перорально или внутривенно быстро и эффективно позволяют индуцировать ремиссию у большинства пациентов с легким и среднетяжелым вариантами болезни. К сожалению, препараты неэффективны для удержания ремиссии и могут использоваться только как «мостик» к длительному использованию иммуномодуляторов, чье действие отличается медленным развитием. Примерно у 20–30% пациентов развивается стероидозависимость — при попытке снижения дозы или отмены возникает обострение болезни. У весьма небольшого числа пациентов может наблюдаться и стероидорезистентность — полное или частичное (ограниченное отдельными проявлениями) отсутствие эффекта от использования стероидов.

При достаточно длительном (более 2–3 нед) использовании системных стероидов резко увеличивается риск хорошо известных клиницистам побочных эффектов терапии: кушингоидных изменений внешности, задержки роста, остеопении, диабета, катаракты и психических нарушений.

Тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин)

Хотя тиопурины в большей мере зарезервированы, как препараты для удержания ремиссии у стероидозависимых пациентов, в последнее время некоторыми авторами предлагается стратегия «раннего назначения тиопуринов» для индукции ремиссии у пациентов со среднетяжелой/тяжелой формой болезни. Указанная стратегия была изучена у 35 пациентов с впервые диагностированной среднетяжелой/тяжелой болезнью Крона (средний возраст пациентов 13 лет), получавших преднизолон изолированно либо в сочетании с 6-меркаптопурином. В исследовании был выявлен значительный стероидсберегающий эффект 6-меркаптопурина в виде снижения кумулятивной дозы и длительности использования преднизолона, а также снижение частоты рецидивов. Доза тиопуринов подбирается индивидуально с постепенным повышением при условии их переносимости и составляет для азатиоприна 1,5–2,5 мг/кг в сут (максимум 200 мг/сут), а для 6-меркаптопурина — 1,0–2,0 мг/кг в сут (максимум 150 мг/сут). Для развития терапевтического эффекта требуется 3–6 мес, в течение которых пациент обычно получает стероиды с постепенным снижением.

Препараты обычно хорошо переносятся детьми, не имея выраженных косметических дефектов, характерных для

системных стероидов. Побочные эффекты включают миелосупрессию (лейкопению), инфекции, панкреатит, повышение аминотрансфераз и небольшого увеличения риска формирования лимфом. При лечении требуется контроль количества лейкоцитов и сывороточных уровней аминотрансфераз на 2, 4, 8 и 12 нед терапии с последующим их определением каждые 3 месяца. Недавний ретроспективный анализ побочных эффектов азатиоприна у 50 пациентов с болезнью Крона показал наличие побочных эффектов, потребовавших отмену препарата у 22% из них (в том числе у 2 пациентов — тяжелую лейкопению), хотя все побочные эффекты были обратимыми [21].

Метотрексат, инфликсимаб и другие антагонисты фактора некроза опухоли α (ФНО α) также могут индуцировать ремиссию при болезни Крона, но в большей степени рассматриваются, как препараты второго ряда, в случае рефрактерной болезни Крона, развитии стероидозависимости и стероидорезистентности.

Препараты для удержания ремиссии

Эффективность аminosалицилатов и антибиотиков для удержания ремиссии при болезни Крона не является доказанной и во многих контролируемых исследованиях не отличается от плацебо. Тем не менее, в связи с относительно благоприятным профилем безопасности, аminosалицилаты традиционно используются для длительного лечения легких форм болезни. Существует клинический афоризм: «перед назначением иммуносупрессоров при легкой форме болезни Крона, необходимо первоначально попытаться удвоить дозу аminosалицилатов». Вероятно, такой афоризм имеет право на жизнь, поскольку эффективность некоторых аminosалицилатов при болезни Крона была доказана именно при использовании высоких доз (до 4 г/сут для месалазина у взрослых пациентов).

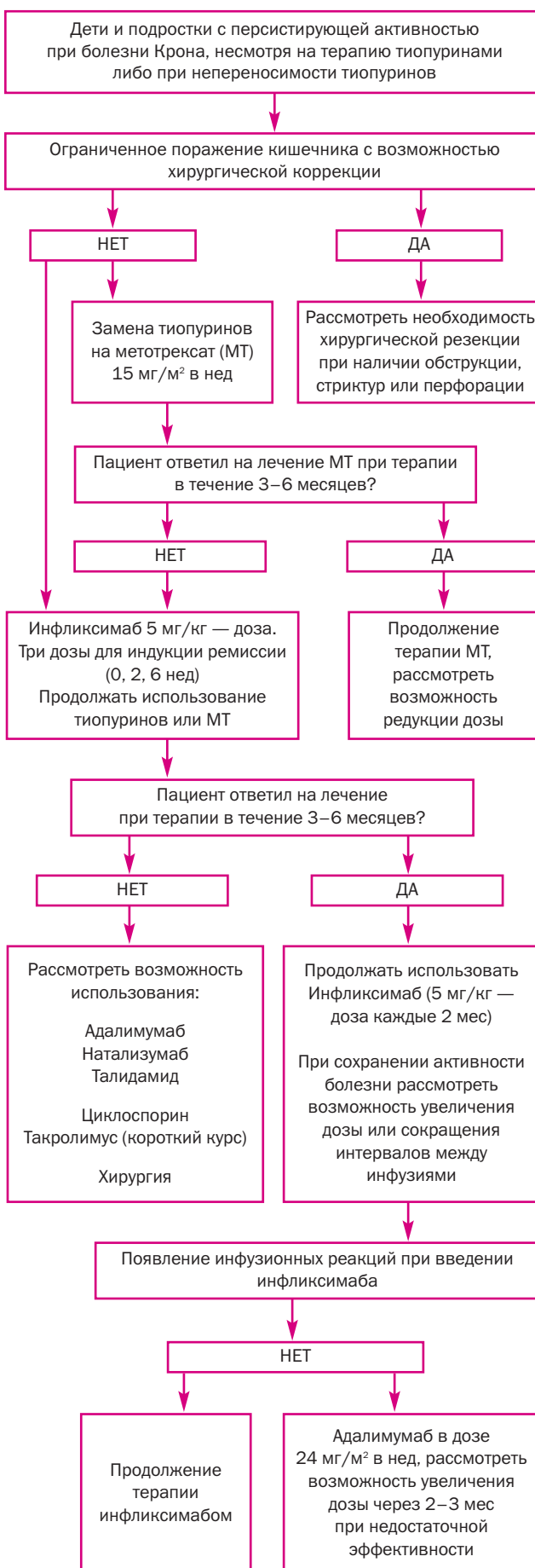
Местные и системные стероиды неэффективны для удержания ремиссии при болезни Крона. Данные об использовании частичного или полного энтерального питания для поддержания ремиссии при болезни Крона лимитированы единичными исследованиями.

Терапией первой линии для удержания ремиссии при среднетяжелой/тяжелой форме болезни Крона считаются **тиопурины**, тактика использования которых описана выше.

Метотрексат в виде еженедельных подкожных инъекций также может рассматриваться как терапия первой линии для удержания ремиссии, однако чаще экспертами указывается как альтернатива тиопуринам при их неэффективности или непереносимости. Обычно метотрексат назначается в начальной дозе 15 мг/м² в нед с последующим повышением (при условии переносимости) до 25 мг/м² в нед. После 3–6 мес терапии и при удержании ремиссии дети могут быть переведены на оральный путь приема препарата. Побочные эффекты включают миелосупрессию, язвенное поражение слизистой рта, инфекции, интерстициальное поражение легких, гепатит. Стратегия лабораторного контроля аналогична вышеописанной для тиопуринов. Недавний когортный анализ побочных эффектов метотрексата у 76 пациентов с рефрактерной болезнью Крона показал наличие таковых у 46% из них, в том числе потребовавших отмену препарата — у 18% [22]. Параллельное использование 1 мг/сут фолиевой кислоты позволяет снизить риск некоторых осложнений (оральных язв).

Пациенты, не ответившие на лечение тиопуринами или метотрексатом, считаются рефрактерными к стандартной терапии и должны лечиться в соответствии с протоколом для рефрактерной болезни Крона (рис. 2).

Рис. 2. Алгоритм терапии рефрактерной болезни Крона у детей и подростков [11]



Инфликсимаб и другие антагонисты ФНО α

Инфликсимаб и адалимумаб (в России не зарегистрирован) — моноклональные антитела, непосредственно блокирующие ФНО α , используются для индукции и удержания ремиссии при рефрактерной болезни Крона. Инфликсимаб одобрен в России для детей и подростков в возрасте 6–17 лет, страдающих болезнью Крона в активной форме средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей стероиды и/или иммунодепрессанты. Алгоритм использования антагонистов ФНО α у больных с рефрактерной болезнью Крона представлен на рис. 2. Необходимо отметить, что «нет необходимости отменять тиопурин/азатиоприн или метотрексат до назначения инфликсимаба», более того, «все пациенты должны получать иммуномодулятор (азатиоприн или метотрексат) при их переносимости, поскольку это подавляет развитие антител к инфликсимабу, которые, в свою очередь, могут уменьшать эффективность препарата и увеличивать его побочные эффекты» [1, 19].

Широко известное исследование RICH [23] включало 112 детей и подростков со среднетяжелой/тяжелой болезнью Крона. Первая фаза исследования, включавшая введение инфликсимаба на 0-й, 2-й и 6-й нед в дозе 5 мг/кг показала, что к 10-й нед 88,4% пациентов ответили на терапию, а 58,9% — достигли клинической ремиссии. Во второй фазе ответившие пациенты были рандомизированы для получения поддерживающего введения каждые 8 или 12 нед. Авторы сделали вывод о большей эффективности 8-недельной схемы введения препарата с общим периодом наблюдения 54 нед.

Безопасность антагонистов ФНО α у детей в настоящее время интенсивно анализируется, вероятно, с увеличением опыта их использования у детей могут появиться данные о редких, но серьезных побочных эффектах [24]. Абсолютным противопоказанием для их применения является сепсис, с осторожностью препараты должны использоваться при наличии симптомов кишечной обструкции. Длительное использование сопровождается увеличением риска активации латентного туберкулеза, что требует предшествующего лечению скрининга (проба Манту и рентгенография). С осторожностью инфликсимаб должен использоваться у пациентов с врожденными пороками сердца.

Крупнейшее проспективное исследование безопасности использования инфликсимаба при болезни Крона (TREAT — «The Crohn's disease Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool» [25]) было опубликовано в мае 2006 г. и представляет собой анализ регистра 6 273 пациентов, из которых 3 272 получали терапию инфликсимабом. В результате проведенного статистического анализа было показано, что по крайней мере часть серьезных побочных эффектов, ранее приписывавшихся инфликсимабу (тяжелые инфекции, лимфомы и другие злокачественные новообразования, некоторая смертность), фактически является осложнением сопутствующей терапии (в частности, тиопуринами и стероидами), либо обусловлена тяжестью самой болезни и другими факторами. Опубликованный в 2008 г. метаанализ эффективности (16 исследований) и безопасности (21 исследование) антагонистов ФНО α при болезни Крона показал их высокую эффективность и отсутствие риска увеличения смертности, малигнизации и тяжелых инфекций [26].

У 15–35% пациентов при приеме инфликсимаба возникают инфузионные реакции различной степени выраженности: ранние (стеснение в груди, одышка, нестабильность артериального давления, сыпь, рвота) и отсроченные в пределах 2–14 дней (лихорадка, артриты, сыпь). Большинство таких реакций являются легкими и могут быть купи-

рованы профилактическим использованием преднизолона *per os* в течение нескольких дней или внутривенного введения гидрокортизона непосредственно перед инфузией. Полезным может быть предварительный тест на переносимость инфликсимаба, заключающийся в его введении в дозе 0,1 мг за 15 мин с последующим медленным увеличением скорости инфузии.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях хирургическая резекция наиболее пораженного участка кишечника приводит к резкому уменьшению общей активности болезни и позволяет избежать назначения потенциально опасных иммуносупрессивных препаратов. Наилучшими кандидатами для хирургического лечения болезни Крона являются пациенты с изолированным поражением подвздошной кишки. Необходимость хирургического лечения должна рассматриваться на ранней стадии болезни при наличии задержки роста, поскольку «момент благоприятной возможности», вероятно, истечет, как только начнется период половой зрелости [1, 19].

К сожалению, несмотря на то, что локальная хирургическая резекция части кишечника часто приводит к улучшению состояния пациентов, увеличению темпов роста и развития пубертата, новое обострение наступает у 40–50% пациентов в течение 2–5 ближайших лет. Наиболее эффективными препаратами, снижающими риск послеоперационных обострений, считаются тиопурины, хотя могут также использоваться и аminosалицилаты.

Тактика терапии

Ориентировочная тактика стартовой медикаментозной терапии в зависимости от локализации и тяжести клинических проявлений при болезни Крона представлена ниже (см. также рис. 1 и 2):

Легкое течение:

- сульфасалазин при поражении толстого кишечника с наличием или без поражения тонкого кишечника либо месалазин при илеоцекальной локализации или правостороннем колите;
- будесонид при илеоцекальной локализации или правостороннем колите;
- метронидазол при дистальном (тотальном) колите.

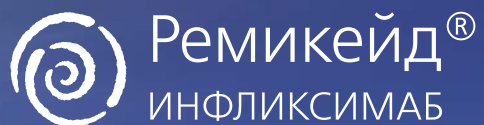
Среднетяжелое течение:

- преднизолон *per os* 7–28 дней с последующим снижением (5–10 мг/нед при суточной дозе > 20 мг, 2,5–5 мг/нед при суточной дозе < 20 мг);
- при стероидорезистентности или стероидозависимости: азатиоприн либо метотрексат;
- при неэффективности азатиоприна и метотрексата рассмотреть возможность использования инфликсимаба или адалимумаба.

При fulминантной болезни Крона и высокой его активности, несмотря на пероральное использование стероидов (сохранение лихорадки, диареи, кахексии и др.) и/или наличии кишечных осложнений (обструкция, абсцессы) при отсутствии признаков инфекции, необходимо рассмотреть необходимость внутривенного введения стероидов (постоянная или разделенная на 2 введения инфузия), раннего введения в схему терапии антагонистов ФНО α и хирургического лечения.

Отдельные клинические ситуации

Поражение слизистой полости рта и губ при болезни Крона поддается местному лечению стероидами (суспензия преднизолона, стероидные крема) и сукральфатом. При клинически значимом поражении гастродуоденальной зоны эффективным оказывается назначение блока-



ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



Полную информацию о препарате Ремикейд®, включая данные о показаниях и противопоказаниях, приготовлении инфузионного раствора, способе применения и режимах дозирования, особых указаниях, а также информацию о побочном действии, смотрите в Инструкции по применению, вложенной в упаковку

За дополнительной информацией
обращаться в ООО «Шеринг-Плау»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр. 2
Тел.: (495) 916 71 00, факс: (495) 916 70 94

SP-RU-REM 34-04-09

 Шеринг-Плау

торов желудочной секреции и сульфата, при неэффективности — тиопуринов. Назначение препаратов урсодиоксиголевой кислоты у пациентов с сопутствующим болезнью Крона склерозирующим холангитом позволяет уменьшить риск малигнизации.

Частичная обструкция тонкого кишечника при болезни Крона часто «отвечает» на консервативную терапию, включающую внутривенную регидратацию, назогастральную аспирацию, парентеральное питание и внутривенное введение стероидов. При отсутствии эффекта от консервативной тактики в пределах 24–48 ч показано хирургическое вмешательство. Современная тактика лечения кишечных абсцессов при болезни Крона включает в себя чрескожное дренирование, антибиотики и, возможно, стероиды, при необходимости — более радикальное хирургическое вмешательство. Развитие кишечных фистул (энтеро-энтеральных и энтеро-везикальных) наряду с хирургической коррекцией требует назначения антибиотиков и тиопуринов. Тактика ведения пациентов с прианальными фистулами включает в себя назначение метронидазола (10–20 мг/кг в сут до 12 мес и более) и/или ципрофлоксацина, при неэффективности — подключение такролимуса (местно), тиопуринов и/или инфликсимаба и хирургического дренирования.

Лечение артропатий при болезни Крона заключается в использовании сульфасалазина (**но не месалазина и нестероидных противовоспалительных препаратов!**),

а при их низкой эффективности и/или развитии сакроилеита необходимо рассмотреть необходимость использования метотрексата (предпочтительней, чем тиопуринов) и/или антагонистов ФНО α. Узловатая эритема обычно хорошо отвечает на лечение системными стероидами, в то время как гангренозная пиодермия хуже поддается лечению и требует назначения стероидов или циклоспорина, такролимуса (местно), иногда — антагонистов ФНО α. В заключение хотелось бы отметить, что **рост распространенности болезни Крона у детей и подростков, более характерный для экономически благополучных стран, вероятно, ожидает и Россию в самом недалеком будущем.** Подходы к диагностике и лечению болезни в педиатрической практике несколько отличаются от общепринятых для взрослых пациентов. В частности, как уже было сказано выше, **педиатрам необходимо помнить о задержке роста и пубертата, как раннего признака болезни Крона, а лечение у детей должно, по актуальному мнению экспертов, «смещаться в сторону более агрессивного подхода» с ранним назначением иммуномодуляторов [1, 19].** Весьма многообещающие результаты получены в последнее время при использовании «биологической терапии» моноклональными антителами против воспалительной направленности (инфликсимаб и адалимумаб), что позволяет дать определенную надежду пациентам с рефрактерными формами болезни Крона, в целом, имеющим крайне ограниченные возможности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Travis S.P., Stange E.F., Lemann M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management // Gut. — 2006. — V. 55, Suppl. 1. — P. 16–35.
2. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis the Porto criteria // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005. — V. 41, № 1. — P. 1–7.
3. Askling J., Grahnquist L., Ekblom A., Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden // Lancet. — 1999. — V. 354, № 9185. — P. 1179.
4. Kappelman M.D., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K. et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — V. 5, № 12. — P. 1424–1429.
5. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей // Педиатрия. — 2006. — № 5. — P. 99–102.
6. Calkins B.M. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease // Dig. Dis. Sci. — 1989. — V. 34, № 12. — P. 1841–1854.
7. Higuchi L.M., Bousvaros A. Diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. Доступно на сайте www.uptodate.com.
8. Mack D.R., Langton C., Markowitz J. et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease // Pediatrics. — 2007. — V. 119, № 6. — P. 1113–1119.
9. Терещенко С.Ю. Синдром раздраженного кишечника у детей: диагностика и современные подходы к терапии // Педиатрическая фармакология. — 2006. — V. 3, № 3. — P. 47–53.
10. Терещенко С.Ю. Рецидивирующая боль в животе у детей // Consilium Medium. Педиатрия. — 2008. — P. 8–15.
11. Bousvaros A., Leichtner A. Overview of the management of Crohn's disease in children and adolescents. Доступно на сайте www.uptodate.com.
12. Belluzzi A., Brignola C., Campieri M. et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease // N. Engl. J. Med. — 1996. — V. 334, № 24. — P. 1557–1560.
13. Marteau P., Lemann M., Seksik P. et al. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial // Gut. — 2006. — V. 55, № 6. — P. 842–847.
14. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease // Aliment Pharmacol Ther. — 2006. — V. 24, № 11–12. — P. 1507–1523.
15. Gasche C., Waldhoer T., Feichtenschlager T. et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — V. 96, № 8. — P. 2382–2387.
16. Mahadevan U., Loftus E.V., Tremaine W.J., Sandborn W.J. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — V. 97, № 4. — P. 910–914.
17. Day A.S., Whitten K.E., Sidler M., Lemberg D.A. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease // Aliment Pharmacol Ther. — 2008. — V. 27, № 4. — P. 293–307.
18. Хорошилов И.Е. Энтеральное питание в гастроэнтерологии: вчера, сегодня, завтра // Фарматека. — 2005. — № 14. — С. 32–36.
19. Болезнь Крона (диагностика и лечение): Методические рекомендации. Авт.-сост.: Барановский А.Ю., Щукина О.Б. / Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. — СПб.: Изд-во «Наука и техника», 2007. — 190 с.
20. Levine A., Broide E., Stein M. et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children // J. Pediatr. — 2002. — V. 140, № 1. — P. 75–80.
21. De Jong D.J., Goullet M., Naber T.H. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease // Eur J Gastroenterol Hepatol. — 2004. — V. 16, № 2. — P. 207–212.
22. Chong R.Y., Hanauer S.B., Cohen R.D. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2001. — V. 15, № 1. — P. 35–44.
23. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children // Gastroenterology. — 2007. — V. 132, № 3. — P. 863–873.
24. Blonski W., Lichtenstein G. R. Safety of biologic therapy // Inflamm Bowel Dis. — 2007. — V. 13, № 6. — P. 769–796.
25. Lichtenstein G. R., Feagan B.G., Cohen R.D. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — V. 4, № 5. — P. 621–630.
26. Peyrin-Biroulet L., Deltenre P., De Suray N. et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2008. — V. 6, № 6. — P. 644–653.