

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ

Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, О.А. Тутина, О.В. Федорова, В.Н. Копейкин,
ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

*Федулова Эльвира Николаевна, к. м. н., заведующая отделом «Клиника патологии толстой кишки» –
раб. тел.: (831) 436-67-06, e-mail: fedulova04@mail.ru*

Неспецифический язвенный колит имеет различные маски, затрудняющие его своевременную диагностику. Однако, даже при установлении правильного диагноза имеют место разные варианты его течения в зависимости от эффективности той или иной терапии. Прогнозирование течения неспецифического язвенного колита имеет важное значение для определения долгосрочной тактики лечения с целью повышения эффективности терапии, улучшения качества жизни.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, детский возраст, прогнозирование течения заболевания, медикаментозная терапия.

Ulcerative colitis has the various masks complicating its timely diagnostics. However, even at an establishment of the correct diagnosis, its different variants depending on efficiency of this or that therapy take place. Forecasting of a current ulcerative colitis has great value for definition of long-term tactics of treatment for the purpose of increase of efficiency of therapy, improvement of quality of a life.

Keywords: Ulcerative colitis, children's age, forecasting of a current of disease, medicamentous therapy.

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к одним из самых сложных в детской гастроэнтерологии. Это обусловлено неуклонным ростом заболеваемости, смещением дебюта в более ранний возраст, появлением тяжелых форм, учащением внекишечных проявлений, ранней инвалидизацией пациентов [1]. Проблема неспецифического язвенного колита (НЯК) у детей до настоящего времени представляется сложной из-за неоднозначности его этиологии и патогенеза, трудностей своевременной диагностики [1, 2, 3, 4, 5]. Неспецифический язвенный колит имеет различные маски как манифестации болезни, так и последующего течения. Имеют место два клинических варианта: благоприятный, или рецидивирующий – с отчетливой положительной динамикой на базисной терапии препаратами 5-АСК, и неблагоприятный, или непрерывно-рецидивирующий – требующее применения гормонального или хирургического метода лечения [6].

После установления диагноза остро встает вопрос о необходимости прогнозирования течения заболевания, так как от этого зависит определение долгосрочной тактики лечения с целью избежания осложнений и ранней инвалидизации ребенка. В настоящее время прогноз предлагается проводить либо на основании клинических признаков, достоверность которых зачастую зависит от опыта врача и контактности пациента, либо на основании объективных данных, таких как, например, трансформация структурных изменений в слизистой оболочке толстой кишки, что требует длительного наблюдения за больным [3]. Тогда как характер течения заболевания обусловлен патогенетическими особенностями реагирования на воспалительный процесс и может быть определен на разном уровне: от тканевого до организменного. До сих пор нет единых методик раннего прогноза течения заболевания.

Цель исследования – выявить прогностические признаки течения неспецифического язвенного колита у детей при пер-

вичной госпитализации для определения долгосрочной тактики лечения [6].

Материалы и методы. Для решения этой задачи проведен анализ течения болезни у 71 ребенка с НЯК, находившихся на лечении в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии. Был оценен характер возникновения и развития патологического процесса и объем проводимых лечебных мероприятий. В зависимости от разного эффекта применения базисной терапии препаратами 5-АСК нами были выделены 2 группы больных: 1-я группа – 26 детей, у которых получен хороший клинический эффект на препаратах 5-АСК – сульфасалазин, салофальк; 2-я группа – 45 детей, у которых этого эффекта достигнуто не было, среди них 20 больным (подгруппа 2А) были назначены гормоны (преднизолон) и 25 детей (подгруппа 2Б), которым было проведено оперативное лечение.

Для обследования больных была определена стандартная программа, включающая комплекс клинико-инструментальных и лабораторных методик, применяемых в клинической педиатрии, биохимии, иммунологии и морфологии. Основное место занимали классические методики и их наиболее распространенные модификации.

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенного ретроспективного анализа было выявлено, что два клинических варианта течения НЯК: благоприятное и неблагоприятное имеют клинико-anamnestические особенности, которые были зафиксированы уже при первичной госпитализации до назначения адекватного лечения.

Установлено, что одним из важных условий более благоприятного течения заболевания является сохранение грудного вскармливания на 1-ом году жизни ребенка: при его наличии отмечается положительный эффект на применение менее агрессивных методов лечения (препаратов 5-АСК). При искусственном вскармливании процент детей с НЯК, которым была проведена операция, значительно выше (20%, $p_{25-1} < 0,05$,

$p_{25-2A} < 0,05$) (рис. 1). Этот факт можно объяснить тем, что ранняя сенсibilизация детского организма белками коровьего молока при недостатке факторов защиты, которые поступают в желудочно-кишечный тракт ребенка с грудным молоком, приводит к неблагоприятному течению болезни и, в конечном итоге, к оперативному лечению. Кроме того, аллергия к белкам коровьего молока давно рассматривается многими авторами как возможный этиологический фактор язвенного колита, а искусственное вскармливание является неблагоприятным фактором течения и многих других заболеваний.

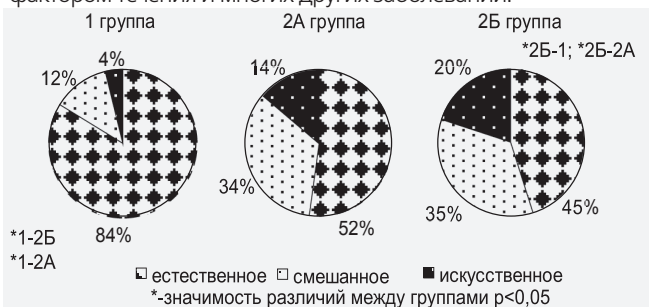


РИС. 1.
Характер вскармливания детей на 1 году жизни в изучаемых группах.

Выявлено, что кишечные инфекции в анамнезе оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания: при наличии этого отягощающего фактора у детей с НЯК потребовалось назначение гормонов либо проведение оперативного лечения ($p_{2A-1} < 0,05$, $p_{25-1} < 0,02$) (рис. 2). Возможно именно инфекции, тропные к слизистой оболочке кишечника, в том числе и толстой кишки, наиболее сильно ослабляют местную защиту. Кроме того, согласно одной из гипотез патогенеза язвенного колита, кишечные инфекции способствуют выработке аутоантител к слизистой оболочке толстой кишки, что, возможно, и приводит к неблагоприятному течению болезни.

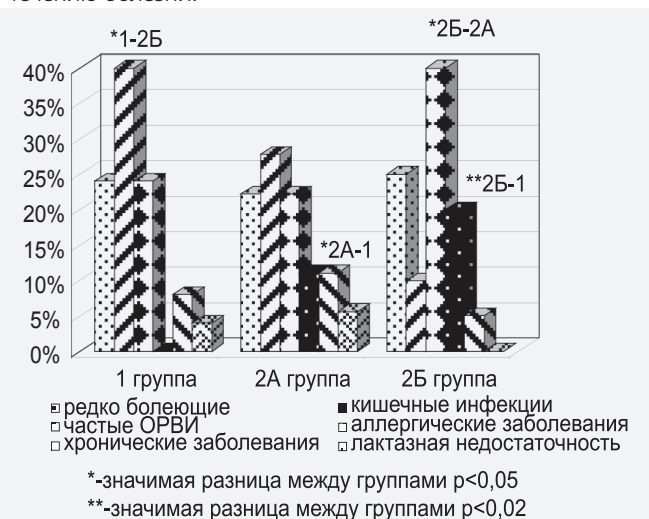


РИС. 2.
Перморбидный фон у детей в наблюдаемых группах.

Отмечено, что НЯК чаще возникает в подростковом возрасте, что согласуется с данными других авторов, изучавших язвенный колит у детей.

Нами были выявлены некоторые особенности клинической манифестации НЯК, характерные для того или иного течения заболевания. Так, у детей, которым потребовалось проведение операции, начало заболевания достоверно чаще было острым (46% , $p_{25-2A} < 0,05$) (рис. 3). Диарея, как первый симптом НЯК, была у большего процента больных с благоприятным течением (76% , $p_{1-2A} < 0,05$, $p_{1-25} < 0,01$), тогда как появление крови поверх оформленного стула в дебюте заболевания оказалось неблагоприятным признаком и чаще имело место у детей, которым потребовалось назначение гормонов. Наиболее яркое начало болезни, описанное как дизентериеподобное, выявлено у больных, которым была проведена операция (19% , $p_{25-1} < 0,05$, $p_{25-2A} < 0,05$) (рис. 4).



РИС. 3.
Характер начала неспецифического язвенного колита в наблюдаемых группах.



РИС. 4.
Клинические особенности манифестации неспецифического язвенного колита в изучаемых группах.

Важным фактором, определяющим течение болезни, явилась длительность периода от появления первых симптомов до поступления в специализированное лечебное учреждение и назначения адекватного лечения. Чем этот период был больше, тем чаще применение препаратов 5-АСК оказывалось неэффективным (рис.5). Этому аспекту в литературе также уделено особое внимание [5].

В развернутой клинической картине НЯК нами были отмечены черты, свойственные определенному течению болезни. У детей, которым потребовалось назначение гормонов, оказались более выраженными общетоксические синдромы, такие

как: астенический, диспептический, синдром трофических нарушений. Тогда как у больных 2Б группы преобладали местные симптомы, свидетельствующие о поражении толстой кишки: увеличение кратности стула с наличием ночных дефекаций, выделение большого количества крови со слизью, гноем.

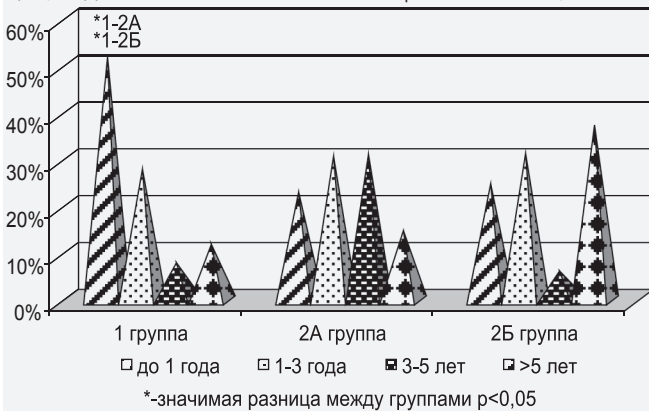


РИС. 5.
Длительность заболевания до первичного поступления в институт.

При проведении лабораторного обследования в группе с благоприятным течением заболевания при первичном поступлении в анализы крови были выявлены незначительные изменения воспалительного характера и легкие признаки анемии. Тогда как у детей на гормональной терапии отмечался высокий лейкоцитоз (38% , $p_{2A-1} < 0,05$, $p_{2A-2B} < 0,02$), а у больных хирургической группы было выявлено выраженное повышение СОЭ (31% , $p_{2B-1} < 0,02$), палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле и признаки тяжелой анемии. Наиболее значительные изменения в копрограмме (по типу дистально-колитического в сочетании с энтеритным синдромом) достоверно чаще имели место у детей, которым потребовалось проведение оперативного лечения (86% , $p_{2B-1} < 0,05$).

Низкие показатели альбуминов (57% , $p_{2A-1} < 0,01$), повышенный уровень трансаминаз (67% , $p_{2A-1} < 0,05$) и тимоловой пробы (29% , $p_{2A-1} < 0,01$) имели дети, получавшие в дальнейшем гормональную терапию. Это дало возможность думать, что у пациентов этой группы имела место большая вовлеченность в патологический процесс печени. Также в этой группе больных при анализе иммунограммы достоверно чаще отмечалось снижение клеточного и активизация гуморального иммунитета, у 100% пациентов выявлялось повышенное количество циркулирующих иммунных комплексов ($p_{2A-2B} < 0,05$).

По результатам эндоскопического исследования толстой кишки неблагоприятное течение НЯК уже при первичной госпитализации было отмечено более выраженными воспалительными изменениями (92% , $p_{2A-1} < 0,05$, $p_{2A-2B} < 0,05$), а наличие признаков хронизации имело место у детей, которым в дальнейшем потребовалась операция (50% , $p_{2B-1} < 0,001$, $p_{2B-2A} < 0,02$).

Клинические данные врач может получить в наиболее короткий срок, не дожидаясь результатов трудоемких исследований, однако изменения на клеточном уровне, происходя-

щие в слизистой оболочке толстой кишки в начале заболевания, оказались более информативными в отношении прогноза течения заболевания.

Нами впервые выявлено, что слизистая оболочка толстой кишки при НЯК разного течения имеет свои морфологические особенности, что позволяет при первой госпитализации уточнить клинический вариант язвенного колита.

На основании проведенного анализа по методике Кульбака с определением информативности (Инф.) были определены наиболее информативные в отношении прогноза течения НЯК морфологические признаки, характеризующие эпителиально-стромальные взаимодействия, такие как состояние поверхностного эпителия (Инф.=6,4), характер и состав инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки (Инф.=6,4, Инф.=6,2), состояние базальной мембраны (Инф.=6,1), конфигурация крипт (Инф.=3,2).

Выявлено, что наиболее высоким прогностическим значением обладают морфологические признаки, свидетельствующие о выраженном дезинтегративном процессе эпителиально-стромальных взаимодействий. В порядке снижающегося уровня прогностического коэффициента (ПК) следуют такие признаки, как деформация крипт с наличием крипт-абсцессов в них (ПК=-7,9); наличие эпителиальных аркад вне связи с экстрацеллюлярным матриксом (ПК=-6,1); микрополиповидные образования в криптах (ПК=-3,1); неравномерное распределение инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки (ПК=-6,1) с наличием фокусов фиброза (ПК=-6,1); плазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки (ПК=-7,6); наличие участков склероза базальной мембраны (ПК=-10,2); появление признаков атрофии слизистой оболочки толстой кишки хотя бы в одном из биоптатов (ПК=-6,5).

Наличие микрополиповидных образований в поверхностном эпителии (ПК=11,6); равномерное распределение инфильтрата, состоящего преимущественно из лимфоцитов (ПК=11,6); утолщение базальной мембраны без признаков ее склерозирования (ПК=6,6); сохранение конфигурации крипт в большинстве биоптатов (ПК=10,1); отсутствие признаков атрофии слизистой оболочки толстой кишки (ПК=4,8) – являются признаками более благоприятного течения НЯК.

Наши данные согласуются с закономерностями эпителиально-стромальных взаимодействий при эрозивно-язвенном процессе [7]. Чем выраженнее дезинтегративный процесс, тем менее благоприятное течение НЯК. Этот феномен, вероятно, можно объяснить более глубокими нарушениями эпителиально-стромальных взаимодействий, что не позволяет репаративной регенерации перейти в физиологическую. Поэтому общепринятые схемы терапии назначения лечебных доз препаратов 5-АСК в течение 3 недель (то есть, 18 дней, которые необходимы для перехода репаративной регенерации в физиологическую) с последующей постепенной отменой препарата в условиях глубокого нарушения пространственно-временного гомеостаза оказываются

неэффективными, эрозивно-язвенный процесс в слизистой толстой кишки как бы «тлеет», не достигая ремиссии. В результате НЯК приобретает неблагоприятное течение, что влечет за собой необходимость более агрессивных методов лечения: гормонального или хирургического. Длительно текущий воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки без адекватного и своевременного лечения поддерживает и усугубляет дезинтегративный процесс в стромально-эпителиальных взаимодействиях. Этот факт помогает в понимании того, почему длительность заболевания (от первых признаков до назначения адекватного лечения) оказывает влияние на течение НЯК в дальнейшем: чем этот период больше, тем более вероятно, что препараты 5-АСК окажутся неэффективными.

Заключение. Таким образом, уже при первичной госпитализации можно прогнозировать тот или иной вариант течения болезни. Полученные данные позволяют повысить эффективность лечения НЯК у детей путем индивидуализации тактики назначения препаратов при прогнозировании течения заболевания на основе оценки информативности клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показате-

лей, увеличив стойкость ремиссии, повысив качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА



1. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород. 1996. 189 с.
1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. 128 с.
2. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. Москва: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2008. 250 с.
3. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика и лечение. Москва: «Миклош», 2004. 88 с.
4. Богомолов А.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с кровью в стуле у детей: дис. ... канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2004. 16 с.
5. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. М.: Издат. дом «Геотар-Мед», 2001. 527 с.
6. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2003. 177 с.
7. Потехин П.П. Закономерности эпителиально-стромальных взаимодействий в условиях эрозивно-язвенного процесса при различных нозологических формах у детей: Дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород. 1999. 189 с.