

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

С.Ю. Терещенко, Е.И. Прахин, Н.Н. Горбачева

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – чл.-кор. В. Т. Манчук), Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н. проф. И.П. Артюхов.

Резюме. Известны два больших идиопатических воспалительных заболевания кишечника: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. Оба заболевания характеризуются интермиттирующими обострениями и ремиссиями, которые могут возникать спонтанно или под влиянием лечения. В настоящем сообщении представлены общая тактика ведения детей с болезнью Крона и показаны современные подходы к индукции ремиссии при активной болезни Крона.

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

Терещенко Сергей Юрьевич – д.м.н., проф., руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: ligise@mail.ru, тел. 8 (391)2280683.

Прахин Ефим Исаакович – д.м.н., проф. Каф. поликлинической педиатрии КрасГМУ; e-mail: eprakhin@rambler.ru.

Горбачева Нина Николаевна – старший научный сотрудник клинического отделения соматического и психического здоровья детей НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: rsimpn@scn.ru.

В последние годы значительный прогресс был достигнут в диагностике и лечении болезни Крона, особенно ее рефрактерных форм. Необходимо отметить, что распространенность болезни Крона неуклонно увеличивается,

особенно в экономически-развитых странах, а около трети пациентов заболевают в детском и подростковом возрасте. За последние годы были опубликованы ряд согласительных документов, посвященных болезни Крона – Европейский консенсус ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) [18] и консенсус рабочей группы ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition), который был суммирован, как “Proto criteria” [11]. 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 неспецифическим 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.

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 [5]. Препараты для лечения болезни Крона разделяются на 2 группы: препараты для индукции ремиссии (купирования обострения) и препараты

для удержания ремиссии. Все упомянутые ниже препараты для индукции и удержания ремиссии рекомендованы для использования у детей и подростков в недавних согласительных документах [11, 18] и статьях авторитетных экспертов в этой области педиатрии [3].

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/сут) и суточного потребления белка (до 2,4-3,0 г/кг/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 заболевания 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 структур для предупреждения обструкции должны быть исключены продукты с большим количеством 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 заболевания 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 дополнительных пищевых ограничений в разумных пределах.

Есть рандомизированное исследование, показавшее умеренный клинический эффект ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для удержания ремиссии при этом заболевании [3]. Научные данные об эффективности

пробиотиков при болезни Крона отсутствуют. Хотя пищевое добавление *Lactobacillus johnsonii LA1* неэффективно для поддержания ремиссии при болезни Крона [16], 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 [12]. 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 наступать 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 [9]. Необходимо помнить, что у некоторых больных с активным воспалением в тонкой кишке (а также при ее частичной резекции) возможно формирование классической макроцитарной В₁₂-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) [2,3]. Бифосфонаты не рекомендуются к использованию у детей, за исключением случаев тяжелой остеопении с переломами [3].

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 заболевания (возможно, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 обладают лучшей переносимостью в этой клинической ситуации [15].

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, аминосалицилатами 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 [7]. Необходимо отметить, что, по мнению отдельных авторов, такой способ индукции ремиссии более подходит для вариантов заболевания с поражением толстого кишечника (особенно при сформированной стероидозависимости), но не при изолированном вовлечении илеоцекальной области [7].

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 [2]. 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 [2]. Для лечения детей с болезнью Крона могут использоваться элементарная или полимерная формула питательной смеси (например, Osmolite®, 1 ккал/мл [7]), в соответствии с энергетическими потребностями ребенка в расчете на идеальный вес. Длительность полного энтерального питания составляет 4-6 недель (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 [7].

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, 18].

Аминосалицилаты – относительно безопасные препараты, умеренно эффективны для индукции ремиссии при нетяжелых обострениях болезни Крона (доказательства лимитированы), эффективность для удержания ремиссии не является доказанной [11, 18]. 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 недель. 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 сульфapiридин, обладающий антибактериальным эффектом. Использование при болезни Крона ограничивается случаями с поражением толстого кишечника, особенно его дистальных отделов. Требуется постепенного повышения дозы: в первые 3-4 дня используется половинная доза (2 раза в сутки вместе с приемом пищи), затем при удовлетворительной переносимости доза постепенно увеличивается до 50-75 мг/кг/сут (в первые 2 недели 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 кишечно-растворимой 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.

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 легкой формой болезни Крона, где использовались дозы от 0,45 мг/кг/сут до 9 мг/сут [13]. В целом, локальное использование будесонида уступает системным стероидам по своей эффективности индуцировать ремиссию.

Системные стероиды – при болезни Крона в дозе 1-2 мг/кг/сут (по преднизолону) перорально или внутривенно быстро и эффективно позволяют индуцировать ремиссию у большинства пациентов с легким и среднетяжелым вариантами заболевания. 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 с 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 стероидзависимых пациентов, в последнее время некоторыми авторами предлагается стратегия «раннего назначения тиопуринов» для индукции ремиссии у пациентов со среднетяжелой/тяжелой формой заболевания. 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-меркаптопурин. 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/сут (максимум 200 мг/сут), а для 6-меркаптопурина – 1,0-2,0 мг/кг/сут (максимум 150 мг/сут). Для развития терапевтического эффекта требуется 3-6 месяцев, 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 уровня аминотрансфераз на 2, 4, 8 и 12 неделях 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 [8].

Метотрексат, инфликсимаб и другие антагонисты 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 заболевания. 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 заболевания 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/нед с последующим повышением (при условии переносимости) до 25 мг/м²/нед. После 3-6 месяцев терапии и при удержании ремиссии дети могут быть переведены на оральный путь приема препарата. Побочные эффекты включают миелосупрессию, язвенные поражения 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 побочных эффектов у 46% из них, в том числе потребовавших отмену препарата у 18 % [6]. 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).

Инфликсимаб и другие антагонисты ФНО-α

Инфликсимаб и адалимумаб (в России для лечения детей и подростков не зарегистрирован) – моноклональные антитела, прямо блокирующие фактор некроза опухоли (ФНО)-α, используются для индукции и удержания ремиссии при рефрактерной болезни Крона. Препарат одобрен в России для детей и подростков в возрасте 6-17 лет, включительно, 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 (тиопурин/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, 18].

Широко известное исследование RICH [10] включало 112 детей и подростков со среднетяжелой/тяжелой болезнью Крона. Первая фаза исследования, включавшее введение инфликсимаба на 0, 2 и 6 неделях в дозе 5 мг/кг показала, что к 10 неделе 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 недель. Авторы сделали вывод о большей эффективности 8-недельной схемы введения препарата с общим периодом наблюдения 54 недели.

Безопасность антагонистов ФНО- α у детей изучена в настоящее время достаточно полно, однако, вероятно, с увеличением опыта их использования могут появиться данные о редких, но серьезных побочных эффектах [4]. 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” [14]) было опубликовано в мае 2006 года и представляет собой анализ регистра 6273 пациентов, из которых 3272 получали терапию инфликсимабом. Важнейшим выводом, который был сделан в результате проведенного статистического анализа, является заключение о том, 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 обусловлены тяжестью самого заболевания и другими факторами. Опубликованный в 2008 году 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 [17].

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 купированы 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 минут с последующим медленным увеличением скорости инфузии.

Хирургическое лечение

В некоторых случаях хирургическая резекция наиболее пораженного участка кишечника приводит к резкому уменьшению общей активности заболевания 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, 18].

К сожалению, несмотря на то, что локальная хирургическая резекция части кишечника часто приводит к драматическому 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 аминосалицилаты.

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 фульминантной болезни Крона и высокой активности заболевания, 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 блокаторов желудочной секреции и сукральфата, при неэффективности – тиопуринов. Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с сопутствующим болезни 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 часов 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/сут до 12 мес. и более) и/или ципрофлоксацина, при неэффективности подключения 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, это, вероятно, ожидает и Россию в самом недалеком будущем. Общие подходы к диагностике и лечению заболевания в педиатрической практике схожи, но несколько отличаются от общепринятых для взрослых пациентов. В частности, 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, 18]. Наконец, весьма многообещающие результаты получены в последнее время при использовании “биологической терапии”, в частности, зарегистрированного в России инфликсимаба, что позволяет дать определенную надежду пациентам с рефрактерными формами болезни Крона, имеющими крайне ограниченные возможности терапии.

Литература

1. 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.
2. Хорошилов И. Е. Энтеральное питание в гастроэнтерологии: вчера, сегодня, завтра // Фарматека. – 2005. – № 14. – Р. 32-36

3. 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. – Vol. 334, № 24. – P. 1557-1560.
4. Blonski W., Lichtenstein G. R. Safety of biologic therapy // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 769-796.
5. Bousvaros A., Leichtner A. Overview of the management of Crohn's disease in children and adolescents // Доступно на сайте <http://www.uptodate.com>.
6. Chong R. Y., Hanauer S. B., Cohen R. D. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 35-44.
7. Day A. S., Whitten K. E., Sidler M., Lemberg D. A. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 293-307.
8. De Jong D. J., Goullet M., Naber T. H. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 207-212.
9. Gasche C., Waldhoer T., Feichtenschlager T. et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – № 8. – P. 2382-2387.
10. 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. – Vol. 132. – № 3. – P. 863-873; quiz 1165-1166.
11. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-- the Porto criteria. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 1-7.

12. Kulnigg S., Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24, № 11-12. – P. 1507-1523.

13. 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. – Vol. 140, № 1. – P. 75-80.

14. 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. – Vol. 4, № 5. – P. 621-630.

15. Mahadevan U., Loftus E. V., Jr., Tremaine W. J., Sandborn W. J. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 4. – P. 910-914.

16. 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. – Vol. 55, № 6. – P. 842-847.

17. 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. – Vol. 6, № 6. – P. 644-653.

18. 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. – Vol. 55, Suppl 1. – P. 16-35.