

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, О.В. Федорова, Н.И. Толкачева, В.Н. Копейкин, С.А. Абрамов,
ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий»

Проблема неспецифического язвенного колита является одной из самых сложных в современной гастроэнтерологии, особенно в педиатрической практике. Это обусловлено тем, что, несмотря на успехи в изучении патогенеза болезни и создание противовоспалительных средств нового поколения, за последнюю четверть века заболеваемость язвенным колитом возросла в 8-14 раз. Кроме того, увеличилась в 1,5 раза частота формирования патологического процесса в раннем возрасте, появились более тяжелые внекишечные проявления, чаще наблюдается развитие резистентности к традиционной терапии, ранняя инвалидизация пациентов, что требует разработки новых методов лечения.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, детский возраст, медикаментозная терапия.

The problem of ulcerative colitis is one of the most difficult in gastroenterology, especially in a pediatric practice. It is caused by that, despite of successes in studying a pathogenesis of disease and creation of resolvents of new generation, for last quarter of a century the case rate a ulcerative colitis has increased at 8-14 time. Besides frequency of formation of pathological process at early age was enlarged in 1,5 times, there were more serious abenteric displays, development of a resistance to traditional therapy, an early invalidism of patients that demands development of new methods of treatment is more often observed.

Key words: ulcerative colitis, Cron's disease, children's age, medicamental therapy.

Согласно этиопатогенетической модели воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), разработанной в Нижегородском НИИ детской гастроэнтерологии, эти заболевания представляются как каскад самоподдерживающихся патофизиологических реакций: адаптационно-микроциркуляторных, гипоксическо-метаболических, аутоиммунного воспаления и дисбиотических нарушений, развивающихся на фоне генетических особенностей организма под влиянием неблагоприятных воздействий факторов внешней среды [1]. Учитывая представленную концепцию, терапия ВЗК предусматривает воздействие на все её звенья: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительное действие, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, коррекция дефицитных состояний, иммунокоррекция, снятие психоэмоционального напряжения. Для решения поставленных задач используются следующие виды лечения: диетотерапия, лекарственная терапия, фитотерапия, оперативное лечение.

Целью представленного материала является: продемонстрировать опыт лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей с применением общеизвестных и впервые применяемых препаратов и схем их введения, а также использование лечебного питания как неотъемлемой части патогенетической терапии.

Большое значение, особенно при неспецифическом язвенном колите (НЯК), в лечении ВЗК уделяется диетотерапии (стол № 4 по Певзнеру). Данная диета предусматривает исключение из рациона всех молочных продуктов, ограничение жирных продуктов и легкоусвояемых углеводов, ограничение овощей, фруктов, ягод, соков. Пища должна приготавливаться на пару, в духовке, в отварном виде. Жареные блюда, маринады, соленья, копчености, консервы запрещаются. Расширение диеты в период стойкой ремиссии должно быть постепенным, проводиться только после совета с врачом и обязательно под контролем кишечных проявлений у больного. При ухудшении характера стула и, тем более, появлении крови в кале

вновь введенный продукт немедленно должен быть исключен из питания.

ТАБЛИЦА 1. Характеристика группы пациентов, получавших смесь лечебного питания

Характеристика группы		Количество детей N=8
Основной диагноз	Неспецифический язвенный колит	N=4
	Болезнь Крона	N=4
Сопутствующая патология	Хронический гастродуоденит	N=6
	Дискинезия желчевыводящих путей	N=6
	Дисбиотическое состояние кишечника	N=8
Физическое развитие	Нормальное	N=1
	Дефицит массы тела	N=7

Длительная лекарственная терапия воспалительных заболеваний толстой кишки оказывает токсическое действие на многие органы больных детей, особенно на печень, а стойкие постоянные ограничения в диете отражаются на эмоциональном статусе ребёнка, ухудшают качество жизни пациентов. В связи с этим в нашей клинике успешно апробирована лечебная сухая полноценная смесь для больных с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) «Модулен» IBD. Белковый компонент продукта представлен казеинами, обработанными таким образом, чтобы сохранить естественные противовоспалительные факторы роста (TGF-β2), которые содержатся в молоке, но разрушаются при обычных способах его обработки. Смесь не содержит лактозу и глютен. В клинике эту смесь получали 8 детей (4 девочки, 4 мальчика) в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст 11,1 лет): из них у 4 детей был установлен диагноз неспецифического язвенного колита, с болезнью Крона наблюдалось четверо детей. Трое пациентов находились в послеоперационном периоде. Оперативное вмешательство выполнялось в связи с развитием осложнения болезни Крона в виде стенозирования кишки. Физическое развитие было нормальным лишь у 1 ребёнка, остальные наблюдавшиеся имели отклонения в физическом развитии с дефицитом массы тела (таблица 1). Лечебная смесь назначалась как дополнительное питание к безмолочному диетическому столу (№ 4 по Певзнеру) в дозе 200-600 мл в сутки (в среднем по 150 мл на второй завтрак и полдник) в течение 3-6 недель. У 7 из 8 пациентов отмечена хорошая переносимость продукта. Отрицательная реакция на применения смеси отмечена у одного ребёнка с неспецифическим язвенным колитом на 5-6-ой день приёма в виде появления примеси крови в кале, которая купировалась после назначения сорбентов и отмены смеси. Клинико-anamnestические данные у этого пациента позволяют связать эту реакцию с индивидуальной непереносимостью белка казеина. У всех детей, получавших лечебную смесь полным курсом в составе комплексной терапии, отмечена положительная клиническая динамика в виде улучшения самочувствия (100%), уменьшения выраженности астении,

синдрома неспецифической интоксикации, трофических нарушений, прибавки в массе от 500 г до 4 кг (в среднем 1,8 кг) ($p < 0,05$), уменьшения клинико-лабораторных показателей активности по основному заболеванию. Улучшение характера стула (снижение кратности до 1-2 раз в день, густая консистенция) отмечено у 6 из 8 детей ($p < 0,05$) (рис. 1).

смесь лечебного питания количество детей в группе, имеющие проявления данного синдрома

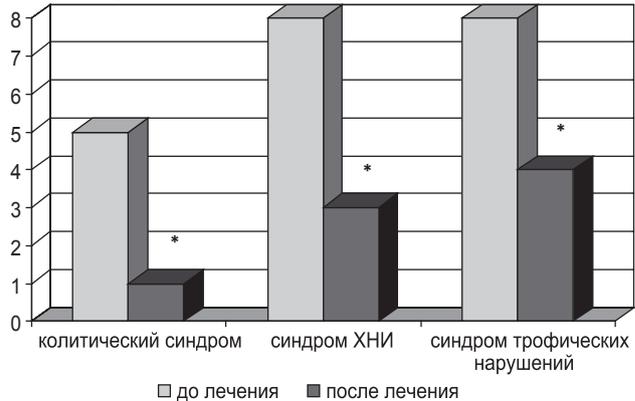


РИС. 1. Клинические проявления до и после комплексной терапии с включением смеси лечебного питания. * $p < 0,05$. ХНИ – хроническая неспецифическая интоксикация.

Дополнительно следует отметить хорошие вкусовые качества смеси, что обеспечивает повышение аппетита, положительный эмоциональный настрой ребёнка и заменяет в питании молоко детям, чувствующим себя ущербными на постоянной безмолочной диете.

Медикаментозная терапия ВЗК комплексная, включает разнообразные группы препаратов, действующие на разные патогенетические звенья.

В настоящее время традиционный подход к базисному противовоспалительному лечению ВЗК предусматривает первоочередное назначение препаратов 5-аминосалициловой кислоты [2, 3]. При выраженной активности ВЗК противовоспалительного действия этих препаратов недостаточно и необходимо применение кортикостероидов. Мы придерживаемся точки зрения, что назначение глюкокортикоидов должно проводиться по максимально строгим показаниям из-за осложнений и легковозникающей гормональной зависимости. Этот вид лечения показан только при тяжелом, быстро прогрессирующем течении болезни, протекающей с выраженной интоксикацией, при длительном отсутствии лечебного эффекта от препаратов 5-АСК или наличии какого-либо побочного действия, а также при активных внекишечных проявлениях [1]. Одной из возможных схем отмены гормонов с целью преодоления гормонозависимости является постепенный перевод на ректальное введение с дальнейшей их отменой (рис. 2).

Сведения о целесообразности назначения глюкокортикоидов в зависимости от тяжести и периода болезни достаточно разноречивы [4, 5, 6, 7]. В последнее время наряду с классическими кортикостероидами (гидрокортизон, преднизолон)

назначают препараты, мало всасывающиеся в кишечнике и обладающие минимальным системным действием, – будесонид, тихокортол, метасульфобензоат преднизолона, дипропионат беклометазона. Эти препараты воздействуют на патологический процесс в толстой кишке преимущественно местно, даже при приеме внутрь, а системное действие не превышает 10% в сравнении с адекватной дозой преднизолона.

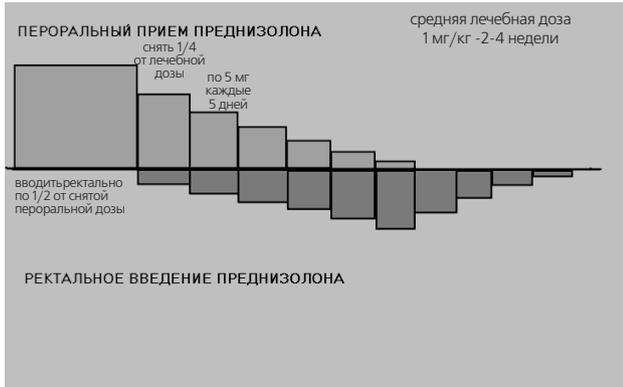


РИС. 2. Схема снижения дозы гормонов.

Во многих сообщениях отмечается эффективное лечение ВЗК иммунодепрессантами: азатиоприном, 6-меркаптопурином, циклоспорином, метотрексатом. При хорошей переносимости иммунодепрессанты в оптимальных дозах оказались эффективными как в острый период болезни (циклоспорин А), так и при назначении поддерживающей терапии при вялотекущих, торпидных процессах (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат). Существенно, что положительный эффект наблюдается у некоторых больных, резистентных к стероидной терапии. Однако, в связи с выраженным токсическим действием, в детской практике эти препараты применяются редко [8, 9].

Новым направлением воздействия на основные патогенетические звенья язвенного колита является устранение явлений аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке толстой кишки препаратами, содержащими цитокины ИЛ 10, ИЛ 11, а также антицитокины – антитела к ФНО α и их ингибиторы, что приводит к уменьшению резистентности к стероидной терапии. На современном этапе в терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника у взрослых пациентов успешно применяется инфликсимаб – препарат, представляющий собой химерные IgG1 моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), которые нейтрализуют действие цитокина, играющего важнейшую роль в развитии неспецифической воспалительной реакции. Использование инфликсимаба в детской практике ограничено, не изучены отдаленные результаты [10, 11, 12, 13].

На базе нашего института имеется опыт применения инфликсимаба (таблица 2). Показанием к назначению послужила недостаточная эффективность терапии гормонами, в частности гормонозависимость и гормонорезистентность.

Инфликсимаб назначался в дозе 5 мг/кг. Препарат вводился однократно трём пациентам, двукратно – в двух случаях, троекратно (на 2- и 6-ой неделе) – трём наблюдаемым. Побочное действие имело место у двух детей на повторное введение (чувство жара, гиперемия кожи), понижение систолического артериального давления (у одного ребёнка), потребовавшее временной остановки инфузии.

ТАБЛИЦА 2. Характеристика группы детей на лечении инфликсимабом

общее количество	9 пациентов
возраст	6-17 лет, (средний возраст 13,4 года):
пол	4 девочки, 5 мальчиков
болезнь Крона:	7 пациентов
фаза	6 в фазе язв-трещин 1 в фазе инфильтрации
локализация	толстая кишка – 1, множественная локализация – 6
осложнения	периаанальные свищи – 1
неспецифический язвенный колит	2 пациента – тотальная форма, тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение, активность 3-ей степени

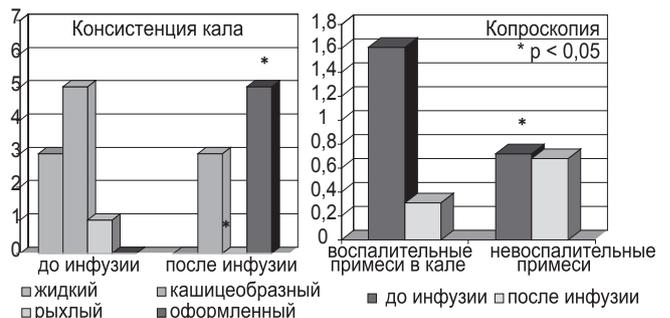


РИС. 3. Изменение консистенции кала и данных копрограммы на фоне инфузии инфликсимаба.

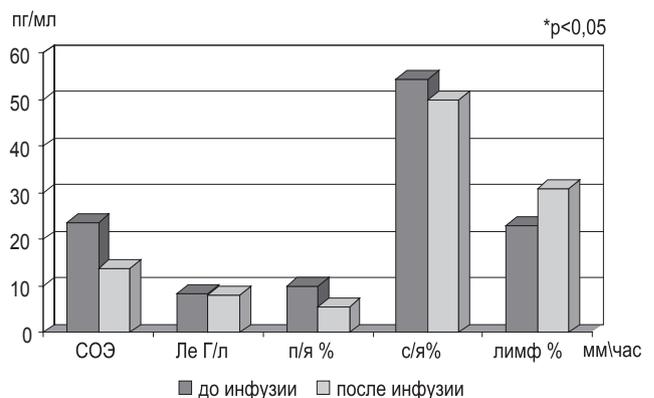


РИС. 4. Изменение показателей периферической крови на фоне инфузии инфликсимаба.

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, Ле – лейкоциты, п/я – палочкоядерные лейкоциты, с/я – сегментоядерные лейкоциты, лимф – лимфоциты.

На фоне применения инфликсимаба у всех детей с болезнью Крона и у одной пациентки с язвенным колитом получена быстрая положительная динамика. У трёх наблюдаемых больных,

имеющих проявления гемоколита, на следующий день после инфузии отмечено улучшение самочувствия, уменьшение кратности стула и примеси крови, на третий день – нормализация стула и копрограммы (рис. 3). У пациентов, не имевших проявлений гемоколита, – купирование абдоминального болевого синдрома и внекишечных проявлений. Нормализация гемограммы имела место у 7 из 9 детей (рис. 4).

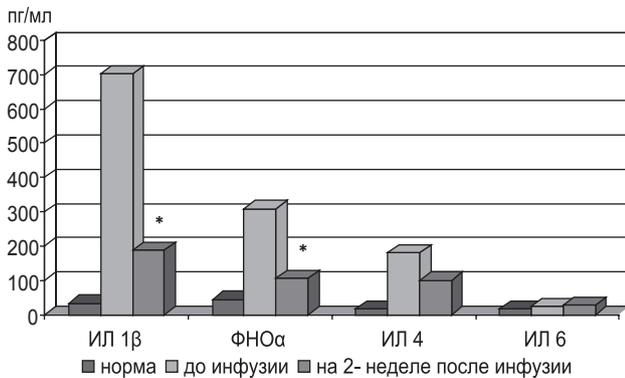


РИС. 5. Динамика показателей цитокинов сыворотки крови на фоне инфузии инфликсимаба.
ИЛ 1β – интерлейкин 1β, ФНО α – фактор некроза опухоли α, ИЛ 4 – интерлейкин 4, ИЛ 6 – интерлейкин 6.

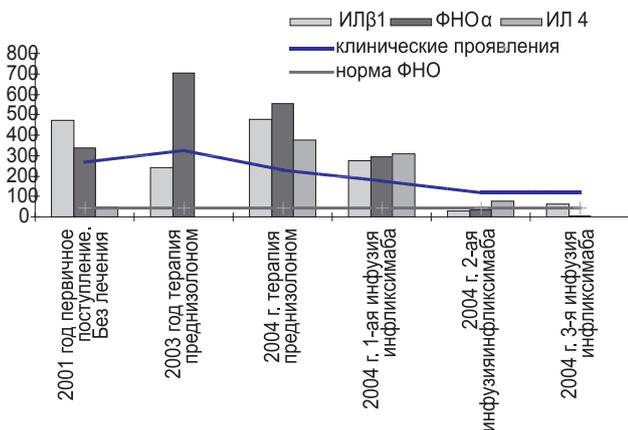


РИС. 6. Динамика показателей цитокинов у пациентки 14 лет с болезнью Крона (терапия: преднизолон, инфликсимаб).
ИЛ 1β – интерлейкин 1β, ФНО α – фактор некроза опухоли α, ИЛ 4 – интерлейкин 4.

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови (ИЛ 1β, ФНОα, ИЛ 4, ИЛ 6) до и после однократной инфузии инфликсимаба в сыворотке крови показало достоверное снижение уровня ИЛ 1β, ФНОα (в среднем на 65% от исходных значений) (рис. 5). При повторных инфузиях (через 2, 6 недель и далее через каждые 8 недель) изменения были более выраженными и стойкими (рис. 6). Длительность стабильного периода после терапии инфликсимабом при динамическом наблюдении составила от 1,5 месяцев до 1 года (в среднем 5,1±1,6). У одного ребёнка с язвенным колитом положительной динамики в ответ на две инфузии клинически и лабораторно не было. Несмотря на это, терапия инфликсимабом

была продолжена и эффект был получен после третьего введения препарата.

Анализ нашего опыта по применению инфликсимаба у детей с ВЗК позволяет сделать вывод о необходимости соблюдения схемы применения (через 2, 6 недель и каждые 8 недель) и длительности его использования (при возможности, не менее 2 лет).

Кроме того, учитывая быстрый клинический ответ на применение инфликсимаба при активной болезни Крона у детей, особенно в случае гормонорезистентности и гормонозависимости, применение этого препарата представляется перспективным. Показания при язвенном колите, а также схемы лечения требуют разработки.

Заключение

Несмотря на достижения в области лечения ВЗК у детей, решение этой задачи всегда представляется сложным процессом, необходим поиск новых патогенетически действующих препаратов и оптимизация схем назначения известных. Мы представили наш опыт по использованию лишь основных противовоспалительных средств и схем их назначения, а также диетотерапию как одно из звеньев патогенетической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей. Дисс. ...докт. мед. наук. Москва; 1996.
2. Ardizzone S., Doldo P., Ranzi T., Sturmiolo G.C. et al. Mesalazine foam (Salofalk foam0) in the treatment of active distal ulcerative colitis. A comparative trial vs Salofalk enema. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; V. 31: 677-684.
3. Clemett D., Markhan A. Prolonged – realise mesalazine – A review of its therapeutic potentials in UC and CD. Drugs, 2000; V. 59: 929-956.
4. Румянцев В.Г., Шигалева Н.Е. Неспецифический язвенный колит. В кн.: Детская гастроэнтерология (избранные главы). Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской, Г.В.Римарчук М.; 2002; с. 542-554.
5. Румянцев В.Г., Шигалева Н.Е. Болезнь Крона. В кн.: Детская гастроэнтерология (избранные главы). Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. М.; 2002; с. 542-554.
6. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology. 1990; 98: 811-818.
7. Yang Y.X., Lichtenstein G.R. Corticosteroids in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 803-823.
8. Candy S., Wright J., Gerber M., Adams G., Gerig M., Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. Gut. 1995; 37: 674-678.
9. Feagan B.G., Fedorak R.N., Irvine E.J. et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. N Engl J Med. 2000; 342: 1627-1632.
10. Siddiqui M.A., Scott L.J. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Drugs. 2005; 65: 2179-2208.
11. Lichtenstein G.R., Yan S., Bala M. et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology. 2005; 128: 862-869.
12. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. et al. Maintenance therapy with infliximab every 8 weeks is superior to every 12 weeks in maintaining response and remission in pediatric patients. Gastroenterology. 2006; 130 (suppl 4): A-12.
13. Федулова Э.Н. Прогноз течения и оценка эффективности лечения неспецифического язвенного колита у детей: Дисс. канд. мед.наук. Нижний Новгород; 2003.