



М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.Н. Музыка,
М.Б. Дыба, Т.Д. Задорожная, Т.Н. Арчакова
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
НАМН Украины», Киев

Клинические особенности и эффективность патогенетической терапии болезни Крона у детей

Ключевые слова

Дети, болезнь Крона, клиника, диагностика, лечение.

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным воспалением различных отделов желудочно-кишечного тракта. Первое описание болезни приведено Баррилом Бернардом Кроном, который в 1932 году вместе с двумя коллегами — Леоном Гинзбургом и Гордоном Д. Оппенгеймером — опубликовал первое описание 14 случаев заболевания.

Распространенность болезни Крона у детей и подростков составляет 3 (диапазон 1–8) на 100 тыс. человек и за последнее десятилетие повысилась во всех странах Европы [5]. Сведений о распространенности болезни Крона среди детского населения Украины в настоящее время нет. По данным нашего отделения, частота болезни Крона в структуре заболеваний кишечника за последние 5 лет увеличилась — с 4 % в 2006 году до 8 % в 2012 году, что, возможно, объясняется улучшением диагностики данной патологии.

Публикации зарубежных исследователей свидетельствуют о том, что болезнь Крона диагностируется у детей различных возрастных групп — как у самых маленьких (возраст меньше 2 лет), так и у 7–12-летних, а также у подростков [3, 4, 8]. Эта закономерность подтверждается и собственными наблюдениями.

Этиология болезни до настоящего времени не установлена. Среди основных патогенетических факторов, реализующих заболевание, рассматриваются генетические, бактериальные, иммунные. Однако единой точки зрения о механизмах развития данной патологии в детском возрасте в настоящее время нет [6, 12].

Накопленный нами опыт по диагностике и лечению болезни Крона в детском возрасте позволил обобщить результаты анализа клинико-пαραклинических особенностей данной патологии и представить в виде статьи.

Цель работы — изучить клинические проявления болезни Крона в детском возрасте, сопоставить их с результатами лабораторно-инструментальных исследований, оценить эффективность общепринятой патогенетической терапии по данным непосредственных и отдаленных наблюдений.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 37 больных в возрасте 3–18 лет, из них повторно обследовались 30 пациентов.

Диагностика болезни Крона базировалась на анализе результатов физикальных методов обследования (опрос, осмотр), рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаков, показателей лабораторных исследований (общий анализ крови, протеинограмма, коагулограмма, «печеночные» пробы — аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин и его фракции, активность щелочной фосфатазы, копрограмма, посевы кала на патогенную и условно патогенную микрофлору, общий анализ мочи), серологических методов (антитела к грибам *Saccharomyces cerevisias* (ASCA), УЗИ органов брюшной полости).

Результаты исследования

Обследовано 37 больных, направленных для уточнения патологии кишечника. Из них с по-

дозрением на болезнь Крона было 20 детей; остальные 17 поступали с предварительным диагнозом «язвенный колит». Среди обследованных нами пациентов-мальчиков преимущественно пубертатного возраста было 23 (62,2 %), девочек — 14 (37,8 %).

При поступлении 29 (78,4 %) больных предъявляли жалобы на абдоминальные боли (кратковременные, неинтенсивные, без четкой локализации), 23 (62,2 %) — на метеоризм, 25 (67,6 %) — неоформленный стул, 8 (21,6 %) — диарею, 3 (8,1 %) — запоры; наличие в кале патологических примесей (кровь) отмечено у 13 (35,1 %) обследованных. Указанные кишечные симптомы сопровождалась общими реакциями организма, среди которых наиболее характерными были астенический синдром (59,5 %), снижение аппетита (54,1 %), субфебрилитет (35,1 %); у 32,4 % больных диагностирована потеря массы тела, у 24,3 % — задержка физического развития.

Анализ анамнестических данных показал, что несмотря на то, что 78,4 % детей и подростков предъявляли жалобы на абдоминальные боли, только у 3 (8,1 %) отмечалось нарушение характера стула (диарея). Родителей больше беспокоили такие симптомы как рецидивирующая лихорадка (32,4 %), задержка роста или потеря массы тела (18,9 %), анемия (54,1 %), этиология которых на поликлиническом этапе установлена не была.

Поводом для обследования детей в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара служили вышеперечисленные жалобы, и в первую очередь примесь крови в кале, сочетающаяся с болевым абдоминальным синдромом, ухудшением аппетита, повышением температуры тела.

При физикальном обследовании пациентов обращало на себя внимание преобладание астенической конституции, отставание в физическом развитии (51,4 %), бледность кожных покровов (32,4 %), дефицит массы тела, сниженный тургор кожи (29,7 %). Болезненные ощущения у 78,4 % обследованных локализовались в околопупочной и обеих подвздошных областях, у 35,1 % пациентов пальпировались уплотненная сигмовидная кишка и восходящий отдел толстой кишки. Выделить преимущества параумбиликальной право- или левосторонней локализации болей установить не удалось, хотя известно, что болезненные ощущения в околопупочной области предполагают тонкокишечную локализацию процесса, который был диагностирован у 51,4 % детей и подростков. Размеры печени и селезенки, как правило, не были увеличены. Границы сердца соответствовали возрастным нормам, изменений звучности тонов

сердца, частоты пульса, показателей артериального давления установлено не было. Не было также диагностировано изменений со стороны органов дыхания. Из внекишечных проявлений только у одного больного была диагностирована *erithema nodosum*.

По данным лабораторных исследований, у 32,4 % обследованных отмечены показатели активности воспалительного процесса — диспротеинемия (за счет увеличения фракции γ -глобулинов), ускорение СОЭ, наличие С-реактивного белка; лейкоцитоз и тромбоцитоз выявлены у 32,4 % и 18,9 % обследованных соответственно. Коагулограмма у 13,5 % обследованных характеризовалась увеличением длительности кровотечения повышением содержания общего фибриногена, что указывало на изменения прокоагулянтного звена гемостаза.

Рентгенологическое исследование толстой кишки (ирригография) показало прерывистость воспалительного процесса у всех больных, рельеф «бульжной мостовой» у 21,6 %, утолщение стенки и сужение просвета кишечника у 8,1 % обследованных, наличие линейных язв в единичных случаях.

Эндоскопические признаки заболевания соответствовали описанным в литературе — были отмечены пятнистая гиперемия, афтозные язвы на фоне измененной слизистой оболочки кишечника (32,4 %), гиперплазированные или отечные участки слизистой оболочки кишечника между щелевидными язвами-трещинами, создающие рельеф «бульжной мостовой» (40,5 %).

Сопоставление результатов рентгенологического и эндоскопического обследования показало, что у 54,1 % больных воспалительный процесс локализовался в терминальном отделе подвздошной кишки и у 43,2 % — в толстой кишке.

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки трансмуральное воспаление диагностировано у 10,8 % детей, в остальных случаях — наличие лимфоплазмочитарной инфильтрации, преимущественно в слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника. Очаговые гранулемы выявлены в 13,5 % случаев, язвы, — проникающие через всю кишечную стенку, в 29,7 %, подслизистое утолщение (фиброз) — у 13,5 % (рис. 1, 2).

Определение формы болезни Крона проведено путем вычисления педиатрического индекса активности болезни, разработанного Европейской рабочей группой по вопросам диагностики и лечения болезни Крона у детей [12], учитывающего ряд клинико-параclinical признаков — абдоминальная боль, частота и консистенция стула, самочувствие больного, массо-ростовые

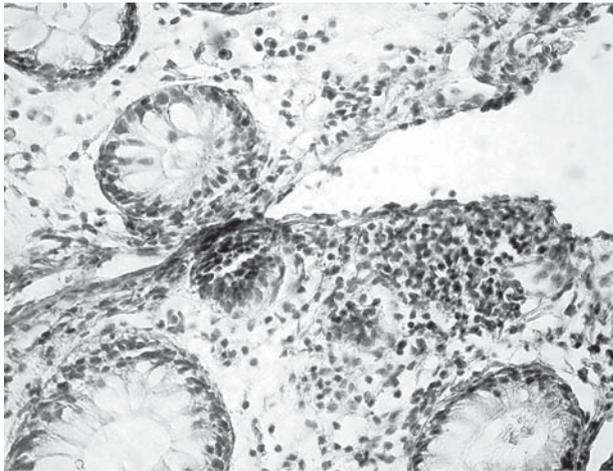


Рис. 1. Болезнь Крона. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Щелевидный дефект слизистой оболочки с явлениями регенерации. Окраска по ван-Гизону, $\times 400$.

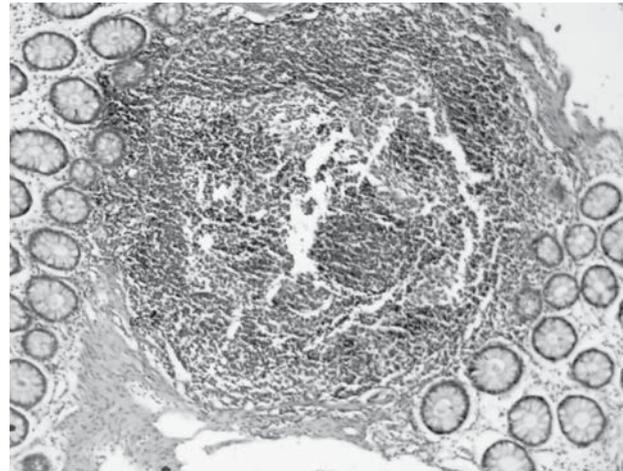


Рис. 2. Болезнь Крона. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки. Гранулемоподобное образование в базальном отделе слизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$.

показатели, пальпаторные симптомы, наличие параректальных и внекишечных признаков, показатели СОЭ, количества альбуминов в сыворотке крови (таблица).

По результатам анализа при локализации процесса в терминальном отделе тонкой кишки у 35,1 % детей была диагностирована легкая форма болезни, у 37,8 % — среднетяжелая, у 29,7 % — тяжелая форма. При преимущественном поражении толстой кишки несколько чаще наблюдалась легкая форма болезни (40,5 %), среднетяжелая и тяжелая формы установлены в 21,6 % и в 29,7 % случаев соответственно.

Как известно, лечение детей с болезнью Крона направлено на индукцию ремиссии, профилактику рецидивов, осложнений, повышение качества жизни пациентов и базируется на диетотерапии с включением лечебной смеси Modulen IBD, применении препаратов 5-АСК, системных кортикостероидов, цитостатиков с учетом распространенности и степени активности патологического процесса [2, 7].

Постельный режим назначали детям со среднетяжелой и тяжелой формами болезни Крона, полупостельный — с легкой.

Диетотерапия последовательно включала лечебные столы 4, 5П, 5; в качестве дополнительного энтерального питания применяли лечебную смесь Modulen IBD. Modulen IBD — полноценная изокалорийная смесь для перорального применения. Основной лечебный эффект достигается благодаря белковому составу смеси — это 100 % казеин, обогащенный трансформирующим фактором роста, который ингибирует иммунную реакцию в стенке кишечника, уменьшает степень активности воспаления, способствует репарации

тканей. Жировой состав составляет 42 % общей энергетической ценности (47 г/1000 ккал). При этом 25 % представлено в виде среднецепочечных триглицеридов, что улучшает усвоение и переносимость смеси; 4,5 % от общей энергетической ценности представлены незаменимыми жирными кислотами ω -6 и ω -3 в соотношении 11,5:1, которые обеспечивают выраженный противовоспалительный эффект. Углеводы составляют 44 % от общей энергетической ценности (110 г/1000 ккал), представлены кукурузным сиропом и сахарозой; смесь не содержит лактозу. Расчет дозы смеси проводили исходя из суточной потребности ребенка на имеющуюся массу тела (ккал/кг в 1 сут).

В настоящее время рабочей группой по вопросам диагностики и лечения болезни Крона у детей [12] предложена более «агрессивная» тактика противовоспалительной терапии по сравнению с предыдущими рекомендациями [1, 7], которая заключается в назначении кортикостероидных препаратов не только при среднетяжелых и тяжелых формах болезни, но и у детей с легкими формами с целью быстрой индукции ремиссии заболевания.

Наш опыт по лечению детей и подростков с болезнью Крона позволил прийти к заключению о возможности монотерапии препаратами месалазина при минимальной степени активности воспалительного процесса, характерной для легких форм заболевания.

Таблетки и гранулы «Салофальк» покрыты защитной оболочкой из эугидрата L, растворимой в кишечнике и обеспечивающей рН-контролируемое высвобождение активной субстанции при рН > 6, начиная с терминального отдела: 25–30 %

Таблиця. **Педіатричний індекс активності
хвороби Крона (PCDAI)**

Критерій	Баллы
Абдоминальна біль	
Немає	0
Малої інтенсивності	5
Сильної інтенсивності	10
Стул, частота, консистенція	
Раз в день, рідкий, без приміси крові	0
2–5 раз в день, з невеликим кількістю крові	5
Більше 6 раз	10
Самочувство, активність	
Немає обмеження активності	0
Умерене обмеження активності	5
Значительне обмеження активності	10
Маса тіла	
Немає зниження маси тіла	0
Зниження маси тіла на 1–9 %	5
Зниження маси тіла > 10 %	10
Ріст	
Нижче 1 перцентилі	0
Від 1–2 перцентилей	5
Нижче 2 перцентилей	10
Пальпаторна хворобність	
Немає хворобності	0
Хворобність, ущільнення кишечника	5
Виражена хворобність	10
Параректальні ознаки	
Немає	0
Фістула, абсцес	10
Внекишечні прояви	
Немає	0
Одно	5
Більше двох	10
Гематокрит у дітей до 10 років	
> 33	0
28–32	2,5
< 28	5
Гематокрит у дівчаток 11–18 років	
> 34	0
29–34	2,5
< 29	5
Гематокрит у хлопчиків 11–14 років	
> 35	0
30–34	2,5
< 30	5
Гематокрит у хлопчиків 15–18 років	
> 37	0
32–36	2,5
< 32	5
СОЭ, мм/ч	
< 20	0
20–50	2,5
> 50	5
Альбумини, г/дл	
> 3,5	0
3,1–3,4	5
< 3,0	10
Інтерпретація результату:	
< 10 баллів — відсутність активності (ремісія);	
11 — 30 баллів — легка або середньотягла форма хвороби;	
30 — 100 баллів — тяжела форма хвороби.	

месалазіна высвобождается в терминальном отделе, 75 % — в толстой кишке.

В таблетках с покрытием из этилцеллюлозы («Пентаса») высвобождение месалазіна, не зависящее от pH, начинается уже в желудке. При этом 20 % препарата высвобождается еще до поступления в терминальный отдел подвздошной кишки, 25–30 % — в терминальном отделе, 25–30 % — в толстой кишке [9, 10].

При поражении дистальных отделов толстого кишечника у детей «Салофальк» в период обострения назначали из расчета 50–60 мг/кг в 1 сут, но не больше 4 г/сут (подросткам). Более эффективным, по нашим данным, является введение препарата *per os* и ректально в соотношении 50 : 50 или 60 : 40. Следует отметить, что при поражении дистальных отделов рекомендуется применять гранулы «Салофальк», так как эта форма препарата обеспечивает постепенное высвобождение активной субстанции на всем протяжении кишечника до прямой кишки [9]. Преимущества гранул «Салофальк» перед таблетками «Салофальк» при дистальном поражении кишечника подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями [9, 11].

Детям со среднетяжелой формой болезни (илеит, колит) назначали системные кортикостероиды из расчета 1,0–1,5 мг/кг, а при низкой их эффективности в сочетании с иммунодепрессантами (азатиоприн) из расчета 1,0–1,5 мг/кг в 1 сут.

При тяжелой форме болезни Крона независимо от локализации патологического процесса больные получали системные кортикостероиды в комбинации с иммунодепрессантами (азатиоприн) в указанных дозах. Наличие побочных эффектов при использовании кортикостероидов (синдром Ищенко — Кушинга, повышение уровня сахара в крови), а также стероидорезистентность обосновывало применение азатиоприна из расчета 1,5–2,0 мг/кг в 1 сут.

Длительность назначения первоначальных доз указанных лекарственных средств диктовалась динамикой клинико-параклинических симптомов в первую очередь достижением регресса кишечных симптомов (урегулирование частоты стула, уменьшением количества крови и слизи в кале, снижением интенсивности болевого абдоминального синдрома) и снижением показателей активности воспалительного процесса. В дальнейшем подбор доз осуществлялся индивидуально.

По показаниям проводилась инфузионная терапия, применялись спазмолитики, антибиотики, гемостатики (витамин К и его гомологи (викасол), аминокaproновая кислота), «Кальций-Д3 Никомед» в возрастных дозировках общепринятыми курсами.

Вспомогательная терапия включала энтеросорбенты, пробиотики, антианемические, ферментные и поливитаминные препараты.

В периоде ремиссии легких форм болезни Крона «Салофальк» назначали из расчета 15–30 мг/кг в 1 сут, подросткам — 1,0–1,5 г/сут длительно.

В периоде клинико-лабораторной ремиссии среднетяжелых форм болезни Крона проводилась отмена кортикостероидов на фоне индивидуально подобранных доз препаратов месалазина.

У детей с тяжелыми формами болезни Крона задачей комбинированной терапии кортикостероидами и цитостатиками было максимальное снижение доз кортикостероидов и их отмена при сохранении режима дозирования азатиоприна из расчета 1,0–1,5 мг/кг в 1 сут.

По данным непосредственных результатов лечения полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 72,8 % больных. В эту группу больных вошли все дети с легкой формой заболевания и 59,5 % больных со среднетяжелой формой болезни, ответивших на монотерапию кортикостероидами. У пациентов данной когорты при выписке из отделения отмечено улучшение общего состояния, отсутствие жалоб, болевого абдоминального синдрома, патологических примесей (крови) в стуле, нормализация частоты и характера стула, повышение массы тела, что подтверждалось результатами эндоскопических исследований.

В 29,7 % случаев диагностирована неполная клинико-лабораторная ремиссия, на что указывало сохранность жалоб астенического характера, нарушение консистенции стула, положительная реакция Грегерсена, диспротеинемия, повышенные показатели тимоловой пробы, анемия II степени. Данную группу больных составили дети и подростки с тяжелой и среднетяжелой формами болезни Крона, получавших комбинированную терапию системными кортикостероидами с азатиоприном.

По данным катамнестических наблюдений через один год 49 % детей не имели клинико-эндоскопических признаков рецидива заболевания, 41 % больных поступили в отделение с симптомами обострения болезни, что в ряде случаев было обусловлено самостоятельной отменой кортикостероидов и иммунодепрессантов или изменением режима их дозирования; 10 % пациентов было прооперировано в связи с неэффективностью консервативной терапии.

Выводы

Наиболее характерными симптомами дебюта болезни Крона в детском возрасте являются рецидивирующая лихорадка, задержка роста, дефицит массы тела, анемия, абдоминальные боли, не сопровождающиеся изменениями частоты и характера стула, патологическими примесями (кровь) в испражнениях.

Клинические проявления болезни определяют степень активности воспалительного процесса и топикой поражения кишечника. Легкие формы заболевания чаще отмечаются у больных с поражением толстой кишки, а среднетяжелые и тяжелые — при локализации патологического очага в терминальном отделе тонкой кишки. Лабораторные исследования крови — анемия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, ускорение СОЭ, повышение активности острофазовых белков крови характерны для больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами болезни Крона.

Дифференцированный выбор лекарственных средств патогенетической терапии определяется формой болезни Крона. Комплексная терапия базисными препаратами — месалазин («Салофальк»), системные кортикостероиды, иммунодепрессанты в сочетании с лечебной смесью Modulen IBD позволяют в 50 % случаев при легких и среднетяжелых формах достичь быстрой клинико-лабораторной ремиссии. Рецидивы среднетяжелых и тяжелых форм болезни связаны преимущественно с нарушением режима дозирования лекарственных средств.

Список литературы

1. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия.— 2002.— № 6.— С. 5–9.
2. Алиева Э.И., Халиф И.Л., Мазанкова Л.Н. Консервативное лечение неспецифического язвенного колита и болезни Крона у детей // Детский доктор.— 2000.— 2.— Р. 36–41.
3. Болезнь Крона у детей и подростков. Клинические рекомендации по диагностике и лечению.— М., 2010.— 15 с.
4. Водилова О.В., Курохтина И.С., Лебедева С.В., Мазанкова Л.Н. Возрастные особенности клинических проявлений

болезни Крона у детей // РМЖ.— 2005.— Т. 13, № 3.— С. 173.

5. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей. Монография, 2008.— 96 с.
6. Парфёнов А.И. К 70-летию описания терминального илеита // Consilium medicum. Прил.— 2002.— 2.— Р. 33–37.
7. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона в детском возрасте // Consilium medicum.— Т. 4, № 6.— 2002.— С. 1–20.
8. Шифрин О.С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники, лечения // Consilium medicum.— 2001.— Т. 3, № 6.— С. 261–267.

9. Gibson P, Kruis W, Greinwald R, Mueller R. A combined delayed and extended release formulation of mesalazine demonstrates better clinical outcome in distal, active ulcerative colitis than a solely delayed release formulation // Gut.— 2009.— 58 (suppl. II).— A 325 (P1092).
10. Goebell H., Klotz U., Nehlsen B, Leyer P. Oroileal transit of slow release 5-aminosalicylic acid // Journal List. Gut.— 1993.— Vol. 34 (5).— PMC1374187
11. Kruis W., Kiudelis G., Racz I. et al. Once daily versus three times daily mesalazin granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, noninferiority trial // Gut.— 2009.— 58 (II).— P. 233—240.
12. Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situation // J. Crohn's and Colitis.— 2010.— N 4.— P. 63—101.

М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, Н.М. Музика,
М.Б. Диба, Т.Д. Задорожна, Т.М. Арчакова

Клінічні особливості та ефективність патогенетичної терапії хвороби Крона в дітей

Представлено результати аналізу анамнестичних даних, клінічних виявів, показників лабораторно-інструментальних обстежень у дітей з хворобою Крона. Наведено диференційовані схеми лікування залежно від форми хвороби, безпосередні та віддалені результати терапії, можливі чинники рецидивів захворювання.

M.F. Denisova, N.V. Chernega, N.N. Muzyka,
M.B. Dyba, T.D. Zadorozhnaya, T.N. Archakova

Clinical peculiarities and efficacy of the pathogenetic therapy of pediatric patients with Crohn's disease

The article presents results of the analysis of anamnestic data, clinical manifestations, parameters of the instrumental and laboratory investigations in pediatric patients with Crohn's disease. The schemes of differential treatment have been presented depending on the disease forms, as well as the immediate and long-term results of therapy, and possible reasons for the disease relapses. □

Контактна інформація

Денисова Маргарита Федорівна, д. мед. н., проф., керівник відділення
04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8
E-mail: ipag@ukr.net. Тел. (44) 483-62-32

Стаття надійшла до редакції 21 січня 2013 р.