

Назаренко О.Н.¹, Кастюкевич Л.И.¹, Горная Н.Н.², Василец Ю.Н.², Сокол Ю.А.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Nazarenko O.¹, Kastsyukevich L.¹, Gornaya N.², Vasilets Y.², Sokol Y.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Диагностика и лечение язвенного колита у детей

Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis in Children

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в настоящее время являются частой причиной гемоколитов у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. В последние 10–15 лет имеет место существенное нарастание частоты встречаемости данной патологии. С учетом тяжести течения ВЗК и высокой вероятности неблагоприятного прогноза, знание основ диагностики и лечения данной патологии, а также периодическое изучение ее региональных особенностей является актуальным.

В соответствии с «Porto критериями» диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей и подростков последнего (2014 г.) пересмотра, разработанными педиатрической рабочей группой по воспалительным заболеваниям кишечника Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), выделены 5 классов педиатрических воспалительных заболеваний кишечника, или «PIBD-Classes»: типичный язвенный колит (ЯК), атипичный ЯК, неклассифицированный колит, Крон-колит и болезнь Крона. Подробно в данной публикации будет описан типичный язвенный колит.

Ключевые слова: язвенный колит, дети, воспалительные заболевания кишечника, лечение, диагностика.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is now a common cause of hemocolitis in children aged 1 to 17 years. In the last 10–15 years, there has been a significant increase of the incidence of this pathology. Taking into account the severity of the course of IBD and high probability of unfavorable prognosis, knowledge of the basics of diagnosis and treatment of this pathology, as well as the periodic study of their regional characteristics is relevant.

In accordance with the "Porto Criteria" for the diagnosis of inflammatory bowel diseases in children and adolescents of the last (2014) revision, developed by the pediatric working group on inflammatory bowel diseases of the European Association of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists (ESPGHAN), 5 classes of pediatric inflammatory bowel disease, or "PIBD-Classes" were distinguished: typical ulcerative colitis (UC), atypical UC, unclassified colitis, Crohn colitis and Crohn's disease. Typical ulcerative colitis will be described in detail in this publication.

Keywords: ulcerative colitis, children, inflammatory bowel disease, treatment, diagnosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспаление толстой кишки с проксимальным распространением процесса от прямой кишки различной степени выраженности. Единого критерия для точного диагноза ЯК нет. Как правило, язвенный колит устанавливают у пациентов, имеющих кровавую диарею, тенезмы, абдоминальную боль, при утяжелении процесса – потерю веса, слабость и тошноту. Диагноз требует эндоскопического и морфологического подтверждения [1, 2, 5].

Приблизительно у 20–25% пациентов с ВЗК первые проявления заболевания начинаются в детском или подростковом возрасте, причем за последние 10 лет частота ВЗК с началом в детском возрасте возросла в 3 раза [1, 5]. Случаи ЯК с началом в детском возрасте наблюдаются у 15–20% пациентов всех возрастов и составляют от 1 до 4 впервые выявленных случаев на 100 000 населения в год в большинстве регионов Северной Америки и Европы [1, 2, 5, 6]. Начало болезни в детстве ведет к более тяжелому течению, и 25–30% детей требуют интенсивного лечения, что в 2 раза чаще, чем это требуется у взрослых [7]. Следует также учитывать, что дети имеют обусловленные возрастом особенности, такие как рост, половое развитие, питание, особенности минерализации костей, а также подростковые проблемы, как психосоциальные, так и проблемы развития [1, 2, 5].

Этиология ЯК остается неизвестной, однако в последние годы формируется общее представление о ВЗК как о болезнях, в основе которых лежит нарушение взаимодействия иммунной системы кишечника с внешними антигенами, прежде всего микробами кишечника, что делает объектом наиболее пристального изучения инфекционные агенты и кишечную микробиоту [5, 6]. Кроме того, в возникновении ВЗК можно считать доказанной роль генетических факторов. Считается, что генетическая предрасположенность к ВЗК реализуется на уровне иммунной системы слизистой оболочки кишечника. Нарушения иммунной регуляции приводят к активации Т-лимфоцитов, которые инициируют повреждение тканей и хронический воспалительный процесс. Механизм повреждения тканей реализуется лимфокинами и цитокинами, продуцируемыми Т-лимфоцитами, а также имеет место выработка антител к антигенам эпителиальных клеток кишечника. Важным звеном патогенеза является снижение продукции лейкоцитарного интерферона, что способствует недостаточной активации макрофагов для переработки антигена; недостаточно активно продуцируются противовоспалительные цитокины, в частности, интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухолей (TNF- α). Показано, что в слизистой оболочке кишечника снижен синтез естественных ингибиторов TNF- α . Успешное применение в последние годы антител к TNF- α стало прорывом в терапии ВЗК и подтвердило важность участия этого цитокина в развитии хронического воспаления; блокада IL-6 также приводит к облегчению течения колита [5, 8–11].

Патологический процесс при ЯК начинается в дистальных отделах толстой кишки и распространяется в проксимальном направлении. Воспаление может ограничиваться прямой кишкой (проктит), прямой и сигмовидной кишкой (проктосигмоидит), захватывать нисходящую (левосторонний колит), поперечно-ободочную (субтотальный колит) и всю

толстую кишку (тотальный колит) [2, 5, 12]. По данным Е.А. Корниенко (2014), у детей распределение вариантов колита существенно отличается от такового у взрослых: тотальный колит составляет 64%, левосторонний колит – 24%, проктосигмоидит – 8% [5]. Схожее распределение вариантов колита наблюдается и у детей Республики Беларусь [13]. Поскольку протяженность процесса ассоциируется с тяжестью заболевания, у детей частота тяжелых вариантов колита значительно выше, чем у взрослых, и составляет около 25–30%. Заболевание может начинаться сразу как тотальный колит, но чаще вначале поражаются дистальные отделы с последующим прогрессированием в дистальном направлении [3–5].

Макроскопическая картина ЯК характеризуется выраженным полнокровием сосудов, проявляющимся гущением и исчезновением сосудистого рисунка, диффузной гиперемией, отеком, сглаженностью складок. На начальной стадии дефектов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) может не быть, но по мере прогрессирования появляются поверхностные эрозии, сначала мелкие геморрагические, затем более крупные, имеющие тенденцию к слиянию. Рельеф слизистой может быть зернистым, иногда на фоне яркой отечной СОТК видны мелкие белые точки микроабсцессов. При длительном течении в кишке могут образовываться псевдополипы как следствие регенераторной гиперплазии. В дальнейшем кишка может терять гаустрацию и укорачиваться напоподобие резиновой трубки. Для ЯК типично преимущественное поражение слизистой оболочки толстой кишки, глубокие слои кишечной стенки обычно не вовлекаются в патологический процесс. Однако при fulminантном колите с высокой активностью воспаления язвы могут довольно глубоко проникать в мышечный слой стенки кишки с поражением нервных структур. Столь глубокое поражение может приводить к таким осложнениям ЯК, как перфорация и токсический мегаколон [5, 8, 10, 14].

Микроскопически при ЯК в активную фазу наблюдается плотная смешанная субэпителиальная инфильтрация собственной пластинки с большим количеством нейтрофилов. Характерно преимущественное поражение эпителия крипт, их расширение, формирование крипт-абсцессов. Количество бокаловидных клеток снижено. У детей могут обнаруживаться гиперплазированные лимфоидные фолликулы в базальных отделах СОТК. Характерны явления васкулита [5, 12, 14].

Международная классификация ВЗК, как ЯК, так и болезни Крона (БК), была принята в 2005 году в Монреале, последний ее пересмотр произведен в 2010 году в Париже. Для ЯК она предусматривает установление диагноза «фенотипический педиатрический язвенный колит» и его подразделение прежде всего по протяженности: E1 – дистальный (проктосигмоидит), E2 – левосторонний (до селезеночного угла), E3 – распространенный, или субтотальный (до печеночного угла), E4 – распространенный, или тотальный (вся толстая кишка). Возможно ретроградное поражение дистального участка подвздошной кишки, которое обычно уступает по активности поражению толстой кишки [3, 4]. «Porto критерии» последнего пересмотра (2014 г.) не внесли существенных изменений в классификации ЯК и БК. Дополнительно могут быть отмечены ВЗК с очень ранним началом (до 6 лет) или младенческий вариант ВЗК (до 2 лет) [3].

При ЯК возможны такие осложнения, как кишечное кровотечение, перфорация кишки с исходом в перитонит, токсическая дилатация толстой кишки, стриктура толстой кишки, параректальные свищи, аноректальные осложнения (слабость сфинктеров, энкопрез, анальные трещины, кондиломы, парапроктит) [5, 8, 10, 11, 14]. На фоне гастроинтестинальных симптомов могут присутствовать экстраинтестинальные проявления, которые включают поражение суставов (артрит коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных суставов), поражение печени (первичный склерозирующий холангит, повышение уровня АЛАТ), поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия). При ЯК может наблюдаться задержка роста и анемия [5, 14, 15].

Для объективной оценки состояния пациента и активности заболевания, а также ответа на лечение Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO) и ESPGHAN рекомендуют использовать Педиатрический индекс активности ЯК (PUCAI) (табл. 1) [1, 2, 15, 16]. Оценка PUCAI проводится при каждом посещении врача, снижение его свидетельствует об эффективности лечения, а повышение более чем на 10 пунктов является показанием для пересмотра терапии.

Таблица 1

Педиатрический индекс активности ЯК (Turner D. et al., 2007)

Table 1
Pediatric UC activity index (Turner D. et al., 2007)

Показатель	Варианты	Баллы
Абдоминальная боль	Нет	0
	Незначительная	5
	Значительная	10
Ректальное кровотечение	Нет	0
	Малое количество, менее чем в 50% дефекаций	10
	Малое количество, но в большинстве дефекаций	20
	Большое количество, более 50% стула	30
Консистенция стула	Оформленный	0
	Частично оформленный (кашицеобразный)	5
	Жидкий	10
Количество дефекаций в сутки	1–2	0
	3–5	5
	6–8	10
	>8	15
Дефекация в ночное время	Нет	0
	Да	10
Уровень активности	Нет ограничения	0
	Незначительное ограничение	5
	Резкое ограничение	10
Сумма баллов	От 0 до 85. Пациенты, имеющие количество баллов от 10 до 34, имеют легкую болезнь, от 35 до 64 – среднюю, выше 65 баллов – тяжелую	

■ ДИАГНОСТИКА

Диагноз детского ЯК должен базироваться на сочетании анамнеза, осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией и гистологическим исследованием биоптатов. Во всех случаях рекомендуется верхняя эндоскопия для исключения болезни Крона [5, 8, 10, 14]. Начальные лабораторные исследования должны включать: общий анализ крови, мочи, копрограмму, определение общего белка, белковых фракций, альбумина, печеночных ферментов, уровня сывороточного железа, ферритина и С-реактивного белка. Необходимы посевы кала для исключения инфекционной диареи, а также тестирование на токсины *Clostridium difficile*, рекомендуемые как минимум в 3 исследуемых образцах стула. В плане дифференциальной диагностики может потребоваться исключение инфекций, вызванных такими возбудителями, как сальмонелла, шигелла, энтерогеоморрагическая кишечная палочка, иерсиния, амеба, цитомегаловирус. У детей младше 2 лет необходимо дополнительное иммунологическое исследование и тесты на аллергию для исключения колита, обусловленного первичным иммунодефицитом или аллергическими состояниями [1, 2, 5, 8, 9]. Опорные лабораторные признаки включают анемию, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, палочкоядерный сдвиг формулы и гипоальбуминемию [1, 5].

Основой диагноза является выполнение полной илеоколоноскопии и ФГДС с множественной биопсией. У пациентов с острым тяжелым колитом может применяться диагностическая сигмоскопия как изначальный тест для исследования, но последующая более высокая колоноскопия должна быть обязательно проведена. Поражение толстой кишки у детей младшего возраста (особенно младше 1 года) может отражать аллергический колит или иммунодефицит, в равной степени. Перед

Таблица 2
Основные дифференциальные диагнозы педиатрического ЯК (Turner D. et al., 2012)

Table 2
Main differential diagnoses of pediatric UC (Turner D. et al., 2012)

Дифференциальный диагноз	Клинические данные	Исследования
Инфекционные колиты (часто)	Острое начало, часто с лихорадкой, иногда – с рвотой. Редко длится более 3 недель	Микробиологическое исследование кала, включая <i>Cl. Difficile</i> и паразитов, туберкулез и иерсиниоз, если показано
Аллергический колит (часто в раннем возрасте)	Кожные проявления, аллергия к белку коровьего молока в анамнезе, семейный анамнез отягощен по атопии	Общий и специфические IgE, кожные пробы, биопсия толстой кишки (эозинофильная инфильтрация, лимфомулярная гиперплазия), эффект от элиминации предполагаемого аллергена
Васкулиты (редко)	Ассоциированы с внекишечным воспалением (кожа, суставы, глаза)	HLA-B5, кожная биопсия, серологические маркеры
Иммунодефицит (редко)	Начало колита в первые месяцы жизни, часто с перианальным поражением, кожным фолликулитом или экземой, другие грибковые или бактериальные инфекции	Консультация иммунолога в каждом случае раннего начала колита (IL-10-генотипирование и (или) функциональные тесты, NBT-тест или генетическое тестирование – для исключения хронической гранулематозной болезни или общего вариабельного иммунодефицита)

подтверждением диагноза при раннем начале ВЗК должны быть также исключены классические и парциальные иммунодефициты (табл. 2) [1, 2].

Эндоскопическое исследование рекомендуется проводить при установлении диагноза и существенном изменении терапии, а также когда клинические признаки непонятны. Колоноскопия у детей не рекомендуется в качестве рутинного обследования в момент нетяжелого обострения и в течение ремиссии с позиций своевременного выявления онкологии при давности заболевания до 8 лет. Типичные эндоскопические и морфологические признаки активной фазы ЯК описаны выше [1, 2, 5]. Фекальные воспалительные маркеры, такие как кальпротектин или лактоферрин, эффективны для дифференциальной диагностики колита и невоспалительной диареи, однако в подавляющем большинстве случаев у пациентов с ЯК присутствует кровавая диарея, которая является индикатором воспаления толстой кишки. Следовательно, фекальные маркеры в начале заболевания не всегда необходимы, их определение может быть полезно как дополнительный тест для контроля за эффективностью лечения, который позволяет своевременно его пересматривать и может быть показанием для внепланового эндоскопического обследования (при существенном повышении этого показателя) [2, 5]. Серологические маркеры (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к сахаромикетам *cerevisiae*) могут быть полезными для дифференциальной диагностики ЯК от БК; диагноз ЯК должен быть пересмотрен в случаях с позитивными *anti-saccharomyces cerevisiae* антителами [2, 5].

Детям с язвенным колитом показано проведение УЗИ органов брюшной полости для контроля за состоянием печени, желчного пузыря, поджелудочной железы как при установлении диагноза, так и на фоне проводимой терапии. Особое место занимает УЗИ толстого кишечника, которое зачастую дает ориентиры при решении вопроса о необходимости колоноскопии, может дать информацию о протяженности процесса, если из-за тяжести состояния выполнена ректоскопия, помогает отслеживать динамику процесса на фоне терапии индукции и поддержания ремиссии [5, 8].

■ ЛЕЧЕНИЕ

Стартовая терапия ЯК определяется степенью вовлечения кишечника в патологический процесс и его активностью в данный момент на основании определения педиатрического индекса PUCAI (легкая, средняя или тяжелая, табл. 1). PUCAI не основывается на эндоскопии или лабораторных маркерах и может легко выполняться ежедневно. Клинически достоверный ответ на лечение устанавливают при снижении PUCAI на 20 баллов [1, 2, 7].

В соответствии с объединенным ECCO и ESPGHAN, основанным на доказательствах Консенсусом по ведению педиатрического язвенного колита (2012 г., 2018 г.) медикаментозное лечение при ЯК должно быть разделено на терапию индукции ремиссии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5АСК), кортикостероидами, противоопухолевым фактором некроза опухолей (анти-ФНО), ингибиторами кальциневрина и дополнительно – пробиотиками и терапию поддержания ремиссии (5АСК, тиопурины, терапия анти-ФНО, ведолизумаб и отдельные пробиотики). Стратегия терапии представлена на рис. 1 [2].

В процессе терапии индукции ремиссии и в дальнейшем при терапии поддержания ремиссии необходимо периодически определять общий анализ крови, альбумин, ферменты печени и воспалительные маркеры. Уровни кальпротектина $>100\text{--}150\text{ мг/г}$ указывают на воспаление слизистой [2].

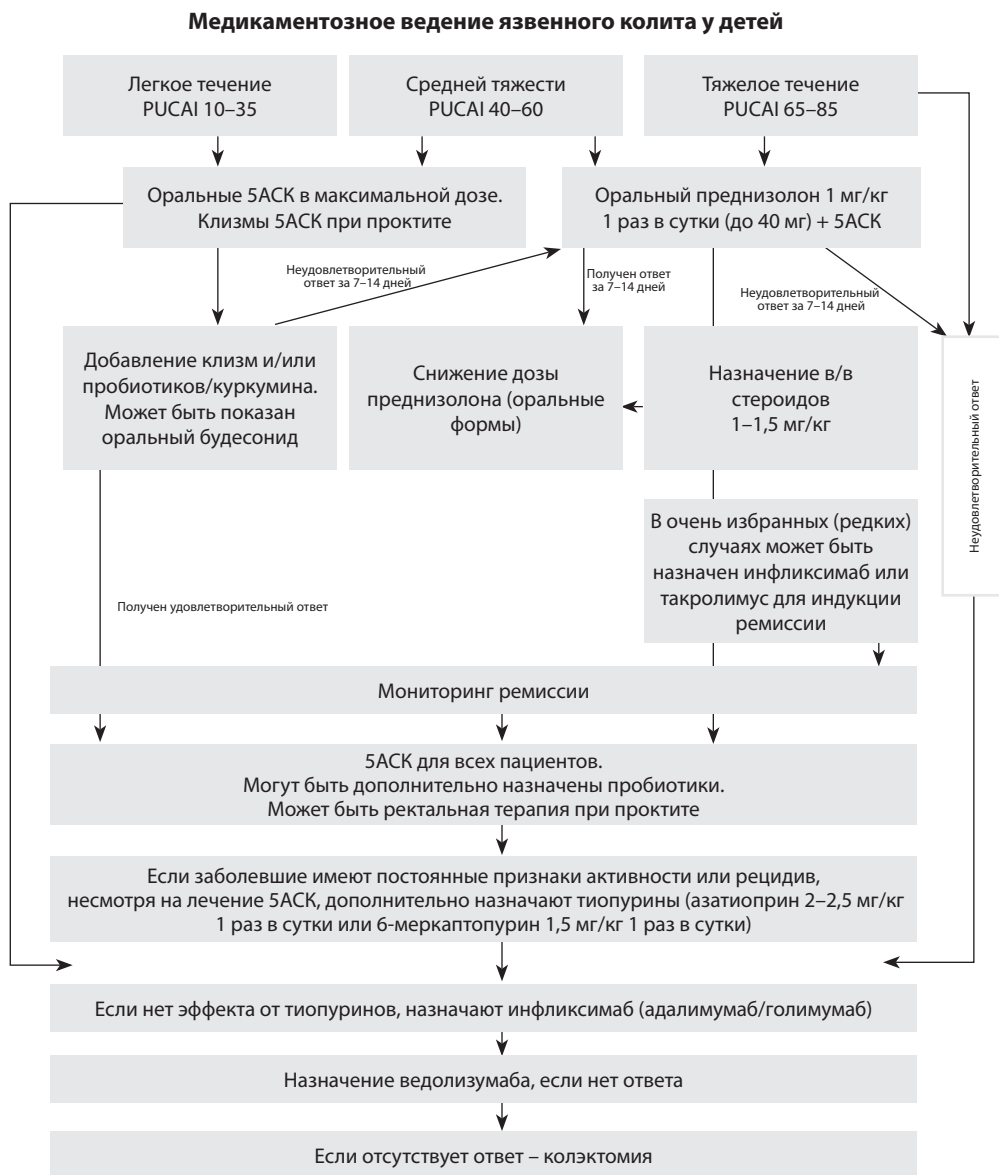


Рис. 1. Сводная блок-схема ведения детского язвенного колита (ЯК)

Fig. 1. Summary flowchart of management of ulcerative colitis (UC)

Оральные препараты 5АСК и ректальная терапия [1, 2, 5].

Оральные 5АСК-режимы рекомендуются как терапия первой линии для индукции ремиссии при легкой и среднетяжелой активности педиатрического ЯК и для поддержания ремиссии. Монотерапия топическими 5АСК может быть эффективна у некоторых детей с легким или среднетяжелым проктитом. Месалазин и сульфасалазин одинаково являются препаратами 5АСК. Оральные дозы месалазина для индукции ремиссии должны составлять 60–80 мг/кг 1–2 раза в день (до 4,8 г в день). Однократное ежедневное дозирование может быть столь же эффективным, как и двукратное. Ректальные 5АСК дозируют 25 мг/кг, до 1 г один раз в день. Сульфасалазин назначают чаще в случае сопутствующего артрита, дозируют его 40–70 мг/кг в день, делить на 2 приема с максимальной дозой 4 г в день. Доза поддержания ремиссии должна быть аналогична дозе, применяемой для индукции ремиссии, а снижение ее может быть рекомендовано в период устойчивой ремиссии (не ниже чем 40 мг/кг, или 2,4 г в день). При отсутствии улучшения (т. е. снижения PUCAI <20 баллов) через 7–10 дней или увеличении индекса ≥ 20 баллов в любое время имеется необходимость эскалации лечения.

Оральные стероиды [1, 2, 5]. Являются эффективным средством для достижения ремиссии при детском ЯК, но их применение не рекомендуется для поддержания ремиссии. Оральные стероиды (преднизон или преднизолон) следует использовать в качестве терапии второй линии при ЯК легкой и средней степени тяжести, не реагирующем на 5АСК (оральный $\pm$ ректальный), и их можно рассматривать как первую линию при более высокой активности при среднетяжелом течении болезни. Тяжелый ЯК обычно следует лечить внутривенными стероидами. Режимы дозирования стероидов представлены в табл. 3. Начало приема преднизолона рекомендуется в дозе 1 мг/кг (до 40 мг) один раз в день (при назначении при остром тяжелом колите доза может быть повышена до 60 мг в день). Однократная доза утром рекомендуется для снижения потенциального риска пагубной супрессии роста. Если отсутствует значимая клиническая положительная динамика у пациентов со средним и тяжелым колитом (когда PUCAI снижается меньше чем на 20 пунктов) после 7–14 дней или если даже имеется повышение PUCAI-индекса до 20 пунктов в любой момент лечения, имеется необходимость пересмотра лечения. Стероидную зависимость устанавливают, если имеется ремиссия с кортикостероидами, но наступает рецидив симптомов при снижении дозы или через 3 месяца после их полной отмены, или если стероиды невозможно отменить в течение 14–16 недель. Стероидная зависимость должна быть показанием для пересмотра терапии поддержания ремиссии или для добавления топической терапии.

Антибиотики и пробиотики [1, 2, 5]. В настоящее время доказательств для рекомендации рутинного применения антибиотиков или пробиотиков для амбулаторных педиатрических пациентов с ЯК для индукции или поддержания ремиссии недостаточно. Пробиотики, однако, могут быть показаны детям с легким ЯК при толерантности к 5АСК или как адъювантная терапия в период снижения активности при легком течении дополнительно к стандартной терапии.

Иммуномодуляторы [1, 2, 5]. Тиопурины (азатиоприн или 6-меркаптопурин) рекомендуются для поддержания ремиссии у детей с

Таблица 3
План снижения дозы преднизолона (в мг в день)

Table 3
Prednisolone dose reduction plan (in mg per day)

1-я неделя	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я	10-я	11-я
60 мг	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
50 мг	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
45 мг	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
40 мг	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35 мг	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30 мг	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25 мг	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20 мг	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15 мг	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

5АСК-непереносимостью, или при частых рецидивах болезни (2–3 рецидива ежегодно), или при стероидной зависимости, несмотря на применение максимальных доз 5АСК; тиопурины не следует применять для индукции ремиссии. Тиопурины рекомендуются также для терапии поддержания ремиссии после ее индукции стероидами по поводу острого тяжелого колита, поскольку вероятность агрессивного течения болезни выше; однако 5АСК-монотерапия для поддержания ремиссии может быть также назначена детям с острым тяжелым колитом, если был быстрый ответ на стероиды.

Терапевтический эффект тиопуринов может развиваться в срок от 10 до 14 недель от начала приема. Доза для азатиоприна может быть (с уточнением) около 2,5 мг/кг и для меркаптопурина – 1–1,5 мг/кг, с приемом 1 раз в день. Мониторинг пациента на фоне приема тиопуринов представлен в табл. 4 и табл. 5 [5].

Перед назначением тиопуринов необходимо уточнить состояние вакцинации (вакцинация живыми вакцинами должна быть более чем за 6 недель перед стартом лечения) и проконсультировать ребенка у фтизиатра. Переключение с азатиоприна на меркаптопурин и наоборот может быть успешно при острой лихорадке и гастроинтестинальных побочных эффектах.

Таблица 4
Лабораторный мониторинг на фоне приема тиопуринов (Корниенко Е.А., 2014) [5]

Table 4
Laboratory monitoring while taking thiopurines (Kornienko E.A., 2014) [5]

Перед началом терапии	СРБ, ОАК, биохимический анализ крови: печеночные пробы, креатинин, амилаза; ОАМ, кальпротектин, исследование на ЦМВ, <i>Cl. difficile</i> , HCV, ВИЧ, туберкулез
В первые 8 недель еженедельно	ОАК, АЛТ, ЩФ, амилаза, креатинин
С 9-й недели лечения, 1 раз в 2–3 мес.	ОАК, АЛТ, ЩФ, амилаза, креатинин
При лихорадке, сыпи, желтухе, кашле, атипичных болях в животе, изъязвлениях в полости рта, болях в суставах, кишечном кровотечении, увеличении ЛУ	СРБ, ОАК, биохимический анализ крови: печеночные пробы, креатинин, амилаза; ОАМ, кальпротектин, исследование на ЦМВ, <i>Cl. Difficile</i> , HCV, ВИЧ, туберкулез повторно

Таблица 5

Тактика при обнаружении осложнений терапии тиопуринами (Корниенко Е.А., 2014) [5]

Table 5

Tactics for detecting complications of thiopurine therapy (Kornienko E.A., 2014) [5]

Лейкоциты менее 3000/мм ³	Снижение дозы, наблюдение далее
Лейкоциты 1500–3000/мм ³ Тромбоциты менее 100 000/мл Гемоглобин менее 100 г/л Лимфоциты менее 500/мм ³	Отмена на 2 недели, лабораторный мониторинг, определение сывороточного железа при анемии. Реиндукция азатиоприна в половинной дозе при восстановлении показателей с дальнейшим наблюдением
Лейкоциты менее 1500/мм ³	Отмена азатиоприна, лабораторный мониторинг, обследование в случае дополнительных симптомов
Лейкоциты менее 1000/мм ³	Отмена азатиоприна, госпитализация. Внутривенно антибиотика, возможно, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Панкреатит	Отмена азатиоприна, тщательный мониторинг. Перевод на 6-меркаптопурин в половинной дозе
Повышение ферментов печени более чем в 2 раза	Отмена азатиоприна, тщательный мониторинг. После нормализации ферментов назначение 5АСК на фоне снижения дозы азатиоприна в 2 раза
Тошнота, рвота, мышечные или суставные боли	Отмена азатиоприна. Перевод на 6-меркаптопурин в половинной дозе
Признаки острой инфекции	Отмена азатиоприна на период острых проявлений

Биологические агенты [1, 2, 7]. Инфликсимаб рекомендуется при хронически активном или стероидозависимом ЯК, не контролируемом 5АСК и тиопуринами, как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Препарат показан при стероид-рефрактерной форме ЯК. Терапия инфликсимабом должна быть начата в течение острого эпизода до лечения азатиоприном, тогда он может быть «переходным мостом» до перехода на лечение азатиоприном. В этом случае инфликсимаб может быть отменен после 4–8 месяцев. Инфликсимаб является биологическим агентом первой линии при ЯК у детей и должен быть назначен в дозе 5 мг/кг (3 дозы индукции >6 недель и далее 5 мг/кг каждые 8 недель для поддержания ремиссии); может потребоваться индивидуальный подбор дозы. Адалимумаб или голимумаб можно рассматривать у тех, кто первоначально реагирует, но затем теряет ответ или имеет непереносимость к инфликсимабу (основываясь на уровне антител к препарату в сыворотке крови), и они не играют никакой роли у пациентов с первичным отсутствием ответа на инфликсимаб. Адалимумаб должен назначаться в стартовой дозе 100 мг/м² с повышением до 160 мг, далее – 50 мг/м² до 80 мг после 2 недель и затем 25 мг/м² до 40 мг каждую последующую неделю; может потребоваться индивидуальный подбор дозы. Или для детей с массой тела меньше 40 кг начальная доза – 40 мг один раз в неделю 0 (день 1) с последующим уменьшением дозы до 20 мг в неделю 2 (15-й день), подкожно, далее – один раз в 2 недели длительно. Возможно повышение дозы до 80 мг. Для детей с массой больше 40 кг доза увеличивается до 80 и 40 мг соответственно, возможно повышение дозы до 160 мг. Ведолизумаб следует рассматривать у хронически активных или стероидозависимых пациентов в качестве биологической терапии второй линии после недостаточности анти-ФНО.

Хирургия [1, 2]

Вне зависимости от протяженности патологического процесса, у некоторых пациентов симптомы сохраняются, несмотря на адекватно (в соответствии с рекомендациями) подобранное лечение. В этих случаях назначается дополнительное лечение или решается вопрос о хирургическом вмешательстве. Поскольку ЯК ограничивается только толстой кишкой, хирургическое лечение является самым эффективным методом для этого заболевания. Однако хирургическое вмешательство сопряжено с риском, и в результате колэктомии пациент либо будет иметь перманентную илеостому, либо будет нуждаться в повторном хирургическом вмешательстве для формирования илеоанального резервуара. С этих позиций медикаментозное лечение применяют для контроля за заболеванием и сохранения кишки так долго, как только это возможно. Экстренное хирургическое вмешательство показано при неконтролируемом кишечном кровотечении, тяжелом колите, не отвечающем на агрессивное лечение в течение 1–2 недель, и таких осложнениях, как токсическая дилатация и перфорация кишки. Показаниями для планового хирургического вмешательства являются: отсутствие ответа на лечение, наличие неконтролируемых побочных эффектов от лечения или высокий риск развития рака.

Поддержание ремиссии [1, 2, 5]

Препаратами выбора для поддержания ремиссии у пациентов с ЯК являются 5АСК; пациенты, у которых ремиссия не поддерживается на монотерапии 5АСК, могут получать лечение 6МП или азатиоприном. В случаях тяжелого или рефрактерного течения к лечению ЯК в качестве терапии поддержания ремиссии могут быть назначены биологические агенты.

Риск колоректального рака [1, 2, 5]

Риск развития рака толстой кишки является актуальной на сегодня проблемой. Есть сообщения о раке у детей до 18 лет с ЯК, и этот риск возрастает параллельно с продолжительностью заболевания. Степень риска рака начинает повышаться через 8–10 лет после появления первых симптомов и составляет приблизительно 5–10% через 20 лет и 12–20% – через 30 лет заболевания. Рекомендуется начинать контрольные колоноскопии через 8 лет после начала заболевания, особенно при распространенном процессе. У пациентов с первичным склерозирующим холангитом также рекомендуют более раннее наблюдение.

С целью изучения клинических проявлений язвенного колита у детей нами был проведен анализ более 200 историй болезни 47 детей с ЯК, неоднократно проходивших лечение в педиатрическом отделении для гастроэнтерологических больных 4-й городской детской клинической больницы г. Минска и наблюдавшихся затем на базе амбулаторно-консультативного отделения с 2008 по 2020 год. Средний возраст детей составил 9,33 года, мальчиков наблюдалось 26 (55,3%), девочек – 21 (44,6%). При анализе распределения детей по возрасту, в котором был установлен диагноз (рис. 2), оказалось, что больше чем у половины детей диагноз был установлен в возрасте от 13 до 17 лет, однако следует обратить внимание на то, что дети до 6 лет составили 42,6% (20 человек).

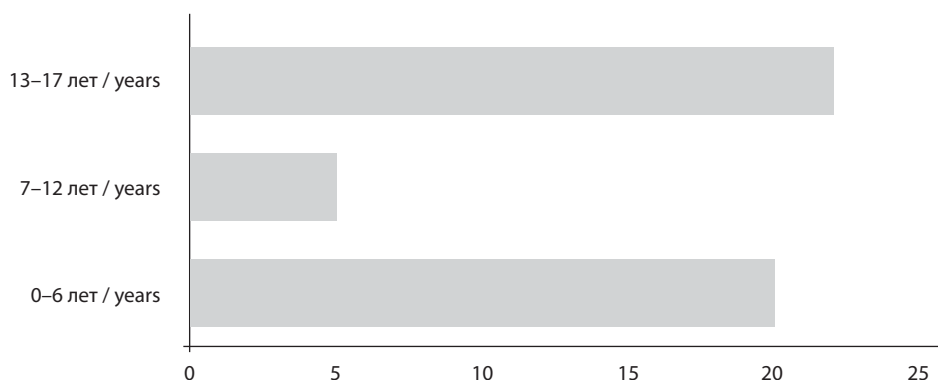


Рис. 2. Распределение детей с ЯК в зависимости от возраста, n=47

Fig. 2. Distribution of children with UC depending on age, n=47

С учетом того, что в соответствии с последним Консенсусом по диагностике и лечению язвенного колита у детей особое внимание рекомендуется уделять изучению особенностей течения ЯК младшей возрастной группы, мы выделили группу от 0 до 2 лет. Таких детей выявлено 8, что составило 17,02% от всех детей и 40% от младшей возрастной группы до 6 лет.

При оценке частоты встречаемости ЯК в зависимости от тяжести его течения в группе наблюдения оказалось, что легкое течение болезни наблюдалось редко – у 2 (4,26%) пациентов, среднетяжелое течение – у 34 (72,34%) детей, тяжелое течение (острый тяжелый колит) имело место в 11 (23,4%) случаях. Осложнения язвенного колита в виде кишечного кровотечения наблюдались в 4 (8,51%) случаях, токсический мегаколон – в 3 (6,39%). При оценке тяжести течения заболевания в зависимости от возраста (рис. 3) установлено уменьшение доли тяжелого колита и увеличение числа среднетяжелых вариантов заболевания к подростковому возрасту.

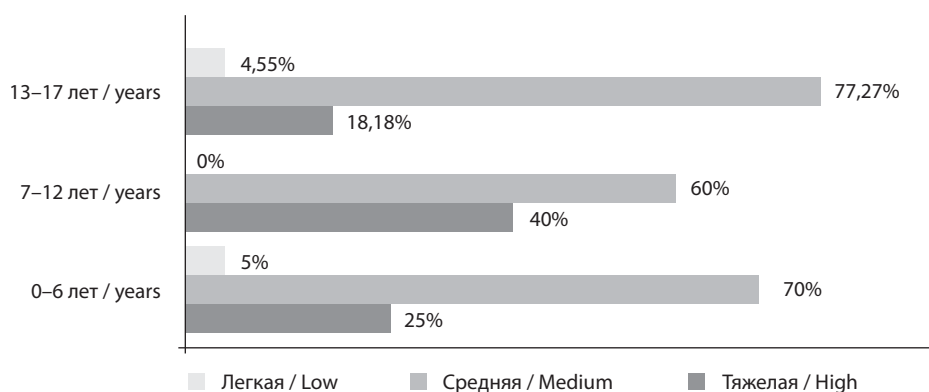


Рис. 3. Тяжесть течения язвенного колита в зависимости от возраста, n=47

Fig. 3. The severity of ulcerative colitis depending on age, n=47



Рис. 4. Протяженность язвенного колита у детей в зависимости от возраста, n=45

Fig. 4. Length of ulcerative colitis in children depending on age, n=45

При анализе протяженности патологического процесса (оценка проведена у 45 детей) установлено, что в группе наблюдения тотальный колит имел место практически у половины детей, составив 48,9%, левосторонний встречался в 31,1% случаев, проктосигмоидит – у 20% детей.

Распределение протяженности патологического процесса в зависимости от возраста представлено на рис. 4, из которого видно, что у детей всех возрастных категорий тотальный колит составлял существенную долю и наиболее часто регистрировался у детей в возрасте до 6 лет, составив 62,5%. Отдельно мы также оценили структуру ЯК у детей раннего возраста (до 2 лет), и оказалось, что существенную часть (25%)

Таблица 6

Ведущие жалобы при установлении диагноза ЯК в группе наблюдения, n=47

Table 6

Leading complaints in establishing the diagnosis of UC in the observation group, n=47

Жалобы	Частота встречаемости, %
Наличие крови в кале*	41 (87,23%)
Учащенный жидкий стул	34 (72,34%)
Ночной стул	20 (42,55%)
Запоры	4 (8,51%)
Схваткообразные боли в животе**	17 (36,17)
Высокая температура	5 (10,64%)
Субфебрильная температура	7 (14,9%)
Слабость	6 (12,77%)
Потеря веса	5 (10,64%)
Вздутие живота	3 (6,3%)*
Бледность	4 (8,51%)
Снижение аппетита	2 (4,25%)
Головные боли	2 (4,25%)
Тошнота	1 (2,13%)

Примечания: * кровь в конце дефекации – 3 (6,3%), ректальное кровотечение – 4 (8,51%);

** боли внизу живота – 5 (10,64%).

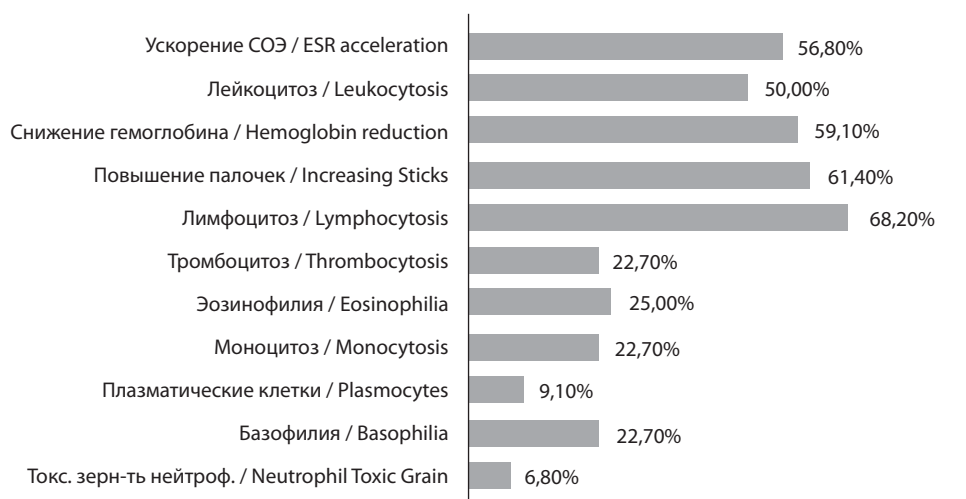


Рис. 5. Отклонения в общем анализе крови у детей при установлении диагноза ЯК, n=44

Fig. 5. Deviations in the general blood test in children when establishing the diagnosis of UC, n=44

у детей раннего возраста составлял острый тяжелый колит, тотальный колит составил 62,5%.

Анализ структуры жалоб показал, что наиболее часто отмечались жалобы на наличие крови в кале, встречавшиеся у 87,23% пациентов, и учащенный жидкий стул (у 72,34%), причем достаточно часто имел место ночной стул (42,55%). Боли в животе схваткообразного характера встречались у 36,17% пациентов. Остальные жалобы встречались реже (табл. 6).

Изменения в общем анализе крови у детей при установлении первичного диагноза представлены на рис. 5; наиболее часто у детей с ЯК наблюдались лейкоцитоз (22 ребенка, 50%), палочкоядерный сдвиг формулы крови, наблюдавшийся у 27 (61,4%) пациентов, снижение гемоглобина (26 детей, 59,1%) и ускорение СОЭ (30 детей, 68,5%).

При оценке биохимических анализов крови (рис. 6) наиболее часто наблюдалось снижение уровня сывороточного железа (у 21 ребенка, 47,7%), несколько реже имело место повышение С-реактивного белка (31,8%) и незначительное повышение уровня альфа-амилазы (34,1%). Значительно чаще, чем повышение уровня С-реактивного белка, у детей с ЯК имела место диспротеинемия с относительным повышением уровня альфа-1- и альфа-2-глобулинов, наблюдавшаяся у 76,9% пациентов.

Анализ времени, прошедшего от появления первых жалоб до установления диагноза, демонстрирует трудности диагностики язвенного колита с одной стороны и недостаточную настороженность в отношении данного заболевания – с другой. Средняя продолжительность от момента появления симптомов до установления диагноза составила 12,6 месяца. Однако следует обратить внимание, на то, что практически у половины детей (46,7%) диагноз был установлен в течение достаточно короткого (до 6 месяцев) срока от появления симптомов.

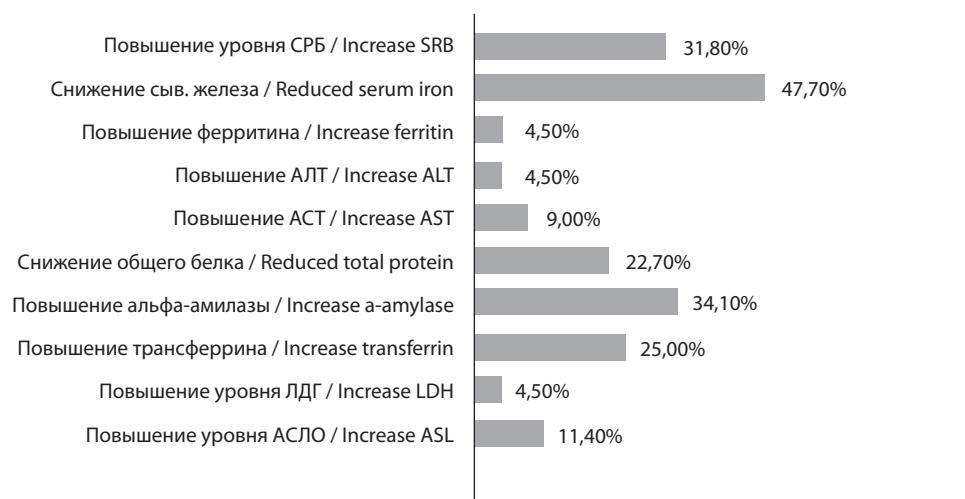


Рис. 6. Характерные изменения в биохимическом анализе крови у детей с ЯК, n=44

Fig. 6. Typical changes in the biochemical blood test in children with UC, n=44

Если говорить о дифференциальной диагностике язвенного колита у детей, то в первую очередь, с учетом наличия гемоколита, возникала необходимость исключения инфекционных энтероколитов, и наши пациенты были направлены в ДИКБ в 19 случаях, в некоторых случаях у пациентов был установлен сальмонеллез (у 3 пациентов, 6,38%), лямблиоз кишечника, амебиаз и бластоцистоз (по 2 случая каждый диагноз, 4,25%), *Cl. difficile* инфекция – у 3 (6,38%) пациентов. В 4 случаях (8,51%) у мальчиков-подростков предполагался геморрой и родители обращались к проктологу, в 2 случаях родителями ошибочно предполагалась аллергия к белку коровьего молока, в одном – дисбактериоз кишечника, и в одном случае ошибочно в течение короткого времени предполагался первичный иммунодефицит.

Всем детям при установлении диагноза проводилась тотальная колоноскопия, анализ результатов этого исследования при установлении диагноза проводился у 44 пациентов, и наиболее часто встречающимися признаками были гиперемия слизистой оболочки, контактная кровоточивость, смазанность сосудистого рисунка и наличие эрозий (табл. 7).

При изучении данных множественной биопсии из различных отделов толстой кишки у этих пациентов отмечалась полиморфноклеточная инфильтрация (72,72%), деструкция крипт (65,9%) и крипты-абсцессы (25%) (табл. 8). При анализе результатов последующих эндоскопических исследований (в процессе наблюдения за пациентами) частота встречаемости деструкции крипт и крипт-абсцессов была несколько выше. В 6 случаях при наличии эндоскопических изменений, типичных для ЯК, при первом исследовании мы не получили морфологического подтверждения диагноза, несмотря на характерную клиническую картину и положительный ответ при назначении специфического лечения болезни препаратами 5АСК и в одном случае – сочетания 5АСК и

Таблица 7**Частота различных эндоскопических признаков ЯК у детей, n=44****Table 7****Frequency of various endoscopic signs of UC in children, n=44**

Признак	Количество случаев	%
Гиперемия слизистой оболочки	39	88,64
Контактная кровоточивость	34	77,27
Смазанность сосудистого рисунка	34	77,27
Эрозии	32	72,72
Отечность	17	38,64
Зернистость	6	13,64
Псевдополипы	6	13,64
Полипы	2	4,55
Одиночная язва	1	2,27

орального преднизолона. При последующих обследованиях этих пациентов морфологическое подтверждение диагноза было получено.

В целом были получены следующие варианты заключений морфологов: картина, характерная для язвенного колита, – 15 (34,09%); признаки, характерные для ЯК и болезни Крона, – 7 (15,91%); необходима дифференциальная диагностика между язвенным и инфекционным колитом – 5 (11,35%); необходим дифференциальный диагноз между ЯК, БК и инфекционным колитом – 3 (6,82%); патоморфоз ЯК на фоне лечения – 2 (4,55%). Анализ этих вариантов заключений подчеркивает трудности диагноза ЯК и необходимость проведения дифференциальной диагностики.

С учетом проведенного комплексного обследования пациентов с язвенным колитом, дополнявшегося при повторных госпитализациях, у 45 детей мы имели возможность подробно проанализировать заболевания, сопутствующие основному диагнозу. В результате проведенного анализа можно отметить достаточно высокую частоту сопутствующего поражения верхних отделов пищеварительного тракта при ЯК (29 детей, 61,7%), анемий (14 детей, 31,1%) и нарушений нутритивного статуса (15 детей, 31,9%), а также различных признаков дисплазии соединительной ткани. Следует обратить также внимание на вероятность обнаружения полипов и папиллом толстой кишки (в особенности при длительном течении ЯК) и *Cl. difficile* инфекции (20%) у данных пациентов. Кроме

Таблица 8**Частота различных морфологических признаков ЯК у детей, n=44****Table 8****Frequency of various morphological signs of UC in children, n=44**

Признак	Количество случаев	%
Полиморфноклеточная инфильтрация	32	72,72
Деструкция крипт	29	65,9
Крипты-абсцессы	11	25
Межэпителиальные нейтрофилы	6	13,64
Норма	6	13,64
Полип	2	4,55

того, при установлении диагноза и в последующем на фоне лечения у 10 пациентов (21,28%) имела место патология мочевыводящих путей, что было основанием для коррекции лечения и снижения дозы препаратов 5АСК.

При анализе вариантов лечения болезни только у 10 пациентов (21,27%) в качестве основного лечения была эффективной монотерапия препаратами 5АСК (месакол или салофальк) с последующим выходом в ремиссию. У 32 пациентов (68,1%) при выборе терапии возникла необходимость назначения стероидов, оральных (преднизолон в средней дозе 1 мг/кг) или внутривенных, с последующим переходом на оральные и постепенным снижением дозы в течение 2–2,5 месяцев. В случаях начала лечения с применением стероидов после их отмены в качестве терапии поддержания ремиссии у 14 детей удалось ограничиться месаколом, а 18 пациентам был назначен азатиоприн в сочетании с месаколом. При остром тяжелом колите у 3 пациентов удалось получить эффект от назначения внутривенных стероидов, а у 4 пациентов возникла необходимость назначения инфликсимаба (в одном случае имела место вынужденная отмена препарата из-за выраженной иммуносупрессии); у 3 пациентов, которым устанавливали первичный диагноз с 2008 по 2013 год, мы применяли для достижения ремиссии циклоспорин, причем только в одном случае после циклоспорина возникла необходимость назначения биологической терапии, а в 2 случаях в качестве терапии поддержания ремиссии эффективным оказалось применение азатиоприна с препаратами 5АСК. В процессе диспансерного наблюдения за пациентами с ЯК имела место достаточно высокая (в среднем 2–3 раза в год) частота рецидивов болезни, особенно в начале нашей работы с данными пациентами, когда были попытки терапии поддержания ремиссии болезни только препаратами 5АСК после постепенной отмены преднизолона; и только после назначения азатиоприна на фоне второго или третьего рецидива болезни удалось достичь длительной ремиссии заболевания.

■ ВЫВОДЫ

1. Язвенный колит у детей регистрируется в любом возрасте, причем существенную долю составляют дети до 6 лет (43,48%) без значимых гендерных различий.
2. В структуре вариантов язвенного колита у детей тотальное поражение толстой кишки имеет место практически у половины детей, составив 48,9%, левосторонний колит встречается в 31,1% случаев, проктосигмоидит – у 20% детей. Наиболее часто тотальный колит регистрируется у детей в возрасте до 6 лет (62,5%). Острый тяжелый колит наблюдается у четверти пациентов, его доля в структуре вариантов заболевания уменьшается с возрастом.
3. Настораживающими в отношении ЯК являются наличие крови в кале, учащенный жидкий стул с существенной долей ночного стула, схваткообразные боли в животе. Типичными лабораторными признаками являются лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг формулы крови, снижение гемоглобина, ускорение СОЭ, повышение С-реактивного белка и снижение уровня сывороточного железа, однако у половины пациентов эти признаки могут отсутствовать.

4. Высокая частота тотального поражения толстой кишки и существенная доля острого тяжелого язвенного колита у детей может потребовать достаточно интенсивного лечения с применением стероидов или даже биологической терапии для достижения ремиссии заболевания, а также использования азатиоприна для поддержания ремиссии, которое увеличивает ее продолжительность.

Вклад авторов: обзор современных литературных данных, систематизация клинических результатов, анализ, доработка, написание текста – Назаренко О.Н.; обзор современных литературных данных, анализ, доработка клинических результатов, составление графиков, таблиц – Кастсиукевич Л.И.; статистическая обработка клинических результатов – Горная Н.Н.; обследование пациентов, установление диагноза, лечение, наблюдение за пациентами – Василец Ю.Н.; анализ историй болезней, формирование базы, подсчет результатов по клинической части исследования – Сокол Ю.А.

Authors' contribution: review of modern literature data, systematization of clinical results, analysis, revision, text writing – Nazarenko O.; review of modern literature data, analysis, refinement of clinical results, drawing up graphs, tables – Kastsyukevich L.; statistical processing of clinical results – Gornaya N.; examination of patients, diagnosis, treatment, observation of patients – Vasilets Y.; analysis of case histories, base formation, calculation of results for the clinical part of the study – Sokol Y.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Turner D. (2012) Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. *JPGN*, vol. 55 (3), pp. 340–361.
2. Turner D., Rummel F.M., Orlanski-Meyer E. (2018) Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care – An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, no 67-2, pp. 257–291.
3. Levine A., Koletzko S., Turner D. (2014) The ESPGHAN Revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, no 58, pp. 795–806.
4. Birimberg-Schwartz L., Zucker D.M., Akiv A. (2017) Development and validation of diagnostic criteria for IBD subtypes with an emphasis on IBD-Unclassified in children: a multicenter study from the Pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *J. Crohn's Colitis*, no 11, pp. 1078–1084.
5. Kornienko E.A. (2014) *Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika u detej* [Inflammatory bowel diseases in children]. M., 207 p. (in Russian)
6. Sandhu B.K., Fell J.M.E. (2010) Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. *JPGN*, no 50 (1), pp. 1–13.
7. Turner D., Travis S., Griffiths A. (2011) Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN. *The American Journal of Gastroenterology*, no 106, pp. 574–588.
8. Zakharova I.N., Korovina N.A., Mazankova L.N. (2010) *Hronicheskie vospalitel'nye zabolevaniya tolstoj kishki u detej* [Chronic inflammatory diseases of the colon in children]. M., 99 p. (in Russian)
9. Adler G. (2001) *Bolezn' Krona i yazvennyj kolit* [Crohn's disease and ulcerative colitis]. M., Geotar-Med, 527 p. (in Russian)
10. Behrens R. (2004) *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Children and Adolescents: Practice Manual*. 83 p.
11. Mamula P., Markowitz J.E., Baldassano R.N. (2008) *Pediatric Inflammatory bowel disease*. Springer, p. 665.
12. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. (1998) *Morfologicheskaya diagnostika boleznej zheludka i kishechnika* [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. M., Triada M., pp. 348–380. (in Russian)
13. Nazarenko O.N., Yurchik K.V., Pinevich O.P., Tvardovsky V.I., Kukharonak N.S., Belokhvostik A.S. (2013) Nespecifichekij yavzvennyj kolit u detej: klinicheskij opyt i sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu [Ulcerative colitis in children: clinical experience and modern approaches to diagnosis and treatment]. *Medicinskie novosti*, no 4, pp. 23–26.
14. Potapov A.S., Alieva E.I., Gabrukzaya T.V. (2013) Klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie yavzvennogo kolita u detej: Rossijskij pediatricheskij konsensus [Clinical presentation, diagnosis and treatment of ulcerative colitis in children: Russian Pediatric Consensus]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, no 12 (3), pp. 18–30.
15. Das K.M. (1999) Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig. Dis. Sci.*, no 44, p. 1.
16. Turner D., Otley A.R., Mack D. (2007) Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*, no 133, p. 423.

Подана/Submitted: 14.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: nonnet@inbox.ru, kastsyukevich.liliya@gmail.com