

Болезнь Крона у детей: состояние проблемы и перспективы ее решения в Украине

Болезнь Крона - тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое гастроэнтерологам и хирургам известно давно, а в отечественной медицинской статистике было выделено всего два года назад. Пик заболеваемости приходится на возрастные группы 15-35 лет, однако все больше исследователей говорят о том, что болезнь Крона (БК) начинается в детском возрасте. В связи с неспецифическими проявлениями и дефицитом клинической информации выявляемость заболевания у детей остается низкой даже в развитых странах, а в Украине исчисляется десятками случаев. Несмотря на тяжелые инвалидизирующие последствия, проблема БК у детей остается недооцененной, а диагностика и лечение недостаточно финансируются государством. В то же время за рубежом продолжается активный поиск этиологии БК и новых подходов к ее терапии. В интервью с ведущими педиатрами мы попытались выделить ключевые проблемы детской БК в Украине и обозначить пути имплементации лучшего мирового опыта.

Руководитель отделения проблем заболеваний органов пищеварения ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Маргарита Федоровна Денисова



? Какое место занимает БК среди заболеваний кишечника? Какова, по Вашим данным, распространенность БК среди детского населения Украины?

— Распространенность БК в масштабах страны оценить сейчас нет возможности, поскольку до настоящего времени не проводились соответствующие эпидемиологические исследования. Но у нас есть данные об обращаемости в гастроэнтерологическое отделение ИПАГ, по которым можно судить о том, что в структуре заболеваний кишечника БК занимает около 5%. Это 19-20 детей в год, которые поступают к нам из разных областей Украины, в том числе для повторных обследований и контроля эффективности терапии. Безусловно, реальная распространенность патологии выше.

С 1950-х гг. во всех странах мира воспалительные заболевания кишечника демонстрируют тенденцию к росту. Также в последние годы исследователи констатируют опережающий прирост распространенности БК в сравнении с неспецифическим язвенным колитом (ЯК).

Наши данные совпадают с данными российских и белорусских авторов в отношении возрастного состава детей с БК. К нам в отделение в основном попадают дети старше 7 лет, а пик заболеваемости приходится на подростковый возраст. Мальчики болеют чаще, чем девочки.

? Расскажите, пожалуйста, о современных взглядах на этиологию и патогенез заболевания.

— Болезнь Крона является хроническим рецидивирующим иммуновоспалительным заболеванием пищеварительного тракта. Неспецифическое гранулематозное воспаление с характерным язвообразованием может затрагивать все отделы пищеварительной трубки — от ротовой полости до прямой кишки, но все же чаще преобладают поражения терминального отрезка подвздошной кишки и илеоколит. Патологические изменения, как правило, не ограничиваются слизистыми оболочками, как при ЯК, а являются трансмуральными, что приводит к серьезным инвалидизирующим последствиям.

Все предложенные теории происхождения БК не претендуют на превосходство, но и не могут быть исключены. Генетическая предрасположенность подтверждена многими исследованиями. В настоящее время известно около 100 генов, ассоциированных с развитием этого заболевания. Второе большое направление изучения этиологии БК — это поиск связи с инфекционными факторами. В ткани кишечника больных обнаруживаются гранулемы из эпителиоидных клеток и гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса, напоминающие туберкулезные очаги. Кроме того, установлено, что для пациентов с БК характерно значительное превалирование в составе кишечной микрофлоры патогенных бактерий семейств Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Fusobacteriaceae и других над представителями нормальной сапрофитной флоры, причем выраженность дисбиоза коррелирует с активностью заболевания. Однако до сих пор не установлено, является ли дисбиоз причиной или следствием воспалительных заболеваний кишечника.

Результаты предыдущих исследований указывают также на возможную аутоиммунную природу заболевания, но точная причина аутоагрессии иммунной системы неизвестна. При БК наблюдается повышенный Т-хелперный ответ 1 типа с гиперпродукцией интерлейкина IL-12, γ-интерферона и других провоспалительных цитокинов.

? Каковы особенности течения БК у детей?

— У детей БК труднее диагностировать, чем у взрослых, что отмечают и зарубежные коллеги. Период до постановки диагноза может занимать несколько лет, поскольку у детей заболевание часто проявляется симптомами, которые не связаны с кишечником и маскируют истинную природу патологического процесса. Например, кровь в кале, характерная для ЯК, у детей с БК появляется только в половине случаев. Такие проявления, как необъяснимое повышение температуры тела, отставание в росте и наборе веса, не дают повода заподозрить БК и «уводят» врача от своевременной диагностики. У 8% детей, которые поступали в наше отделение и которым впоследствии был установлен диагноз БК, наблюдалась необъяснимая анемия. Процент болей в животе в структуре жалоб выше, но это не та боль, которая тревожит детей и родителей. Транзиторный абдоминальный дискомфорт без рвоты, диареи или запора не расценивается как повод обратиться к врачу.

Течение БК характеризуется значительной вариабельностью. У детей, как и у взрослых, могут поражаться разные

отделы ЖКТ, поэтому клиника определяется фенотипом заболевания и степенью активности воспалительного процесса: преобладает ли поражение тонкой кишки (излюбленная локализация — илеоцекальный переход) или толстой кишки, или же имеется, помимо этого, поражение верхних отделов ЖКТ. Могут иметь место и внекишечные проявления, хотя, по данным зарубежных коллег, у детей они возникают реже, чем у взрослых.

Клинику ЯК описать проще: выделение крови, болевой синдром, диарея, метеоризм. Даже анализируя накопленные данные наших пациентов, сложно выделить характерные проявления БК. В этом заключаются коварство заболевания и проблема его ранней диагностики.

? Как осуществляется диагностика БК у детей в Украине? Соответствует ли она требованиям мировых стандартов?

— Наши подходы к диагностике БК у детей полностью соответствуют мировой практике. Основным методом является эндоскопия, которая позволяет оценить уровень и протяженность поражения кишечника, провести первичную дифференциальную диагностику БК и ЯК, а также определить степень активности заболевания по характерным изменениям слизистой оболочки и подслизистого слоя: отечность, контактная кровоточивость (характерная для ЯК, но не для БК), эрозии, язвообразование с поражением всех слоев стенки кишки (язвы-трещины, характерные для БК, но не для ЯК).

Гистологическое исследование биоптатов, взятых во время колоноскопии, обнаруживает морфологические признаки, подтверждающие диагноз ЯК или БК.

Рентгенологические методы также остаются полезными, например, для визуализации аномалий развития и положения кишечника, которые могут становиться преморбидным фоном для воспалительных заболеваний. Компьютерная томография позволяет лучше оценить состояние стенки кишки. Другой вопрос, что полное диагностическое обследование доступно даже не во всех клиниках областного уровня.

Для оценки состояния ребенка в динамике под наблюдением педиатра или семейного врача европейские коллеги предложили педиатрический индекс активности БК (PCDAI). Он учитывает самочувствие ребенка и результаты простых лабораторных тестов, которые могут быть выполнены в любом лечебном учреждении. Проблема заключается в том, что при БК самочувствие может не соответствовать реальной картине патологических изменений кишечника.

Наше отделение является клинической базой курсов повышения квалификации

педиатров, и мы знакомим их с мировым опытом в области диагностики БК, учим использовать в своей практике PCDAI. Тем не менее выявляемость БК в Украине остается очень низкой. Врачи еще недостаточно знают о воспалительных заболеваниях кишечника у детей.

? Разработаны ли протоколы оказания медицинской помощи детям с БК в Украине? Изменились ли за последнее время подходы к лечению данной патологии в нашей стране и за рубежом?

— Первый отечественный протокол диагностики и лечения БК вошел в унифицированный клинический протокол по оказанию медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения, утвержденный Приказом МЗ Украины № 59 от 29.01. 2013 г. Он основан на данных доказательной медицины и лучшим мировым опытом. А теперь нам предстоит работа по обновлению протокола с учетом новых данных, опубликованных в европейском Консенсусе по педиатрической БК в этом году. Его авторами стали ведущие эксперты Европейской организации по борьбе с БК и язвенным колитом (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO), а также Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN). В консенсусе сделано много уточнений по вопросам диагностики и лечения БК, и нужно их проанализировать применительно к украинским реалиям.

? Существуют ли отличительные особенности лечения БК у детей и взрослых?

— Принципы лечения и классы препаратов те же, но правильно назначить терапию не менее трудно, чем поставить диагноз, из-за вариабельности течения заболевания. Основой терапии остаются препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК; месалазин) при легких формах, комбинация месалазина с кортикостероидами — при заболевании средней тяжести, присоединение иммуносупрессоров и иммунобиологических препаратов — при тяжелом течении БК.

? Иммунобиологические препараты активно применяются в мировой практике. Насколько широко они используются в Украине?

— Опыт применения иммунобиологической терапии (препаратов моноклональных антител к фактору некроза опухоли TNF-α) у детей относительно небольшой по сравнению со взрослыми. Тем не менее в клинических исследованиях, проведенных за рубежом, у детей с БК получены обнадеживающие данные, на основании которых даны новые рекомендации по назначению анти-TNF препаратов в консенсусе ECCO/ESPGHAN-2014. На сегодня в Украине из иммунобиологических препаратов для применения у детей с БК зарегистрирован инфликсимаб

(Ремикейд). Ожидается регистрация адалимумаба (препарат Хумира). Возможно, у детей биологическая терапия будет даже актуальней, чем у взрослых, в связи с более ранним назначением, когда еще не успевают развиться серьезные осложнения. Но в Украине еще нет опыта ее применения.

Если в ближайшем будущем все-таки будет доказана инфекционная природа БК (а исследования по этой теме сейчас активно проводятся в США и Европе), то, возможно, во главу угла будет поставлена антибактериальная терапия, и биологические препараты займут нишу в терапии тех пациентов, которые недостаточно отвечают на этиотропное лечение.

? Есть ли поддержка государства в оказании помощи детям с БК?

— В настоящее время такой поддержки нет, поскольку нет государственной программы. ЯК и БК в нашей стране по-прежнему считаются редкими заболеваниями и в структуре гастроэнтерологической патологии находятся на последних местах. Но важно отметить, что эта патология часто приводит к инвалидизации еще в детском возрасте. Дети с БК и их родители сталкиваются с большими трудностями, начиная от поисков специалиста и возможностей проведения необходимого диагностического обследования и заканчивая высокой стоимостью лечения и реабилитации, которая никак не покрывается государством. Кроме того, БК всегда создает серьезные ограничения в повседневной жизни и реализации планов. Для больных практически недостижимо получение хорошего образования и профессии, создание семьи. Поэтому проблема БК является медико-социальной и требует активных действий медицинского сообщества и организаторов здравоохранения.

? Каким образом можно улучшить ситуацию с оказанием помощи детям с БК в нашей стране?

— Нужна на учно-практическая программа диагностики и лечения БК в Украине, и ее проект уже подготовлен. На очереди его доработка с участием главных специалистов и подача на утверждение в МЗ.

Первая задача — собрать сведения о распространенности БК. И даже если нет возможности провести эпидемиологические исследования во всех областях, то можно составить представление о масштабах проблемы, опираясь на данные крупнейших профильных на учных центров. Это, например, кафедры детской гастроэнтерологии и педиатрии в Харькове, Львове, Одессе, Полтаве. Для начала можно оценить обращаемость к врачам с патологией кишечника, провести скрининговое анкетирование родителей детей в организованных детских коллективах. Это не требует больших финансовых затрат, но даст ценную информацию. Реальные эпидемиологические данные позволят актуализировать проблему на государственном уровне и оценить потребность в ресурсах для ее решения.

Вторая задача программы — это обучение врачей, которое можно проводить в формате выездных семинаров, телеконференций с участием в качестве лекторов ведущих специалистов. Базой для проведения телемостов может быть наш институт.

Третий шаг — обеспечить необходимый уровень обследования детей с подозрением на воспалительные заболевания кишечника (эндоскопия, рентгенография, морфологические исследования) хотя бы в областных больницах. В настоящее время не все учреждения областного уровня и работающие там специалисты готовы взять на себя ответственность за постановку диагноза БК, для его подтверждения пациентов направляют к нам. Отсюда большие задержки с диагностикой и, соответственно, — с началом лечения.

Важным аспектом проблемы воспалительных заболеваний кишечника является преемственность ведения больных, когда дети становятся взрослыми и переходят в компетенцию соответствующих специалистов. Поэтому необходимо найти консенсус между педиатрами, гастроэнтерологами и хирургами.

Президент Ассоциации педиатров-гастроэнтерологов и нутрициологов Украины, главный внештатный детский гастроэнтеролог МЗ Украины, руководитель отделения проблем питания и соматических заболеваний детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадьевич Шагрин



? Почему, по Вашему мнению, проблема педиатрической БК остается недооцененной?

— Действительно, БК остается одной из наименее изученных болезней желудочно-кишечного тракта, особенно у детей. Существует дефицит знаний о факторах риска, патофизиологии, особенностях клиники БК в детском возрасте. По данным статистики, которая ведется в развитых странах, распространенность БК увеличивается с каждым годом. Так, если в 1985 г. заболеваемость, по данным ВОЗ, составляла 10 случаев на 100 тыс. населения в год, то в 1998 — уже 30 случаев на 100 тыс. населения. Есть данные о росте заболеваемости БК у детей в таких европейских странах, как Великобритания и Швеция.

В отечественной научной литературе отсутствуют сведения о распространенности БК среди детского населения, поскольку эта болезнь долгое время считалась «прерогативой» взрослых. Только в 2013 г. в отчетные документы медицинской статистики была включена графа «болезнь Крона». Раньше эту патологию у детей учитывали как «хронический колит». До сих пор БК у детей считается редкостью. Всего, по данным за 2013 г., в Украине зарегистрировано меньше 100 детей с БК. Объясняется это как спецификой отечественного здравоохранения, так и объективными диагностическими трудностями. Безусловно, материально-техническая база украинских клиник зачастую не соответствует международным стандартам. Но и за рубежом диагностика БК у детей также проблематична. По данным разных авторов, средняя продолжительность диагностического поиска с момента появления первых клинических симптомов составляет от 9 мес до 3 лет. Образцом в этом отношении является Швеция, где средняя длительность течения до постановки диагноза БК составляет 6 мес.

? С чем связаны такие задержки с постановкой диагноза?

— На начальной стадии заболевания симптомы неспецифичны и не дают повода заподозрить серьезную патологию ЖКТ. У детей раннего возраста БК практически не диагностируется, хотя они также могут болеть. Независимо от локализации процесса, общими симптомами являются абдоминальная боль, кровь в стуле, диарея, лихорадка, потеря массы тела или отставание в ее наборе; но они могут быть выражены незначительно. При поражении подвздошной кишки развиваются симптомы аппендицита или кишечной непроходимости. При вовлечении прямой кишки заболевание может манифестировать как острый парапроктит или перианальными проявлениями — зудом, мацерациями, трещинами, свищами. Кроме того, БК может сопровождаться внекишечными проявлениями — поражениями кожи, васкулитом, суставным синдромом, афтозным стоматитом. При локализации воспаления в желудке и двенадцатиперстной кишке клиническая картина поначалу напоминает хронический гастрит или дуоденит. Затем присоединяются слабость, субфебрильная температура тела, трофический дефицит и анемия. Внекишечные проявления БК могут предшествовать, сопровождать или возникать независимо от динамики поражений кишечника.

Диагноз БК у детей устанавливается на основании анамнестических и клинических данных, результатов рентгенографии, УЗИ, КТ, эндоскопии, ректороманоскопии, гистологического исследования биоптатов, а также иммунологических и генетических маркеров. Методы диагностики такие же, как у взрослых, но в педиатрии очень часто ограничено применение инвазивных методов, хотя только они позволяют вовремя установить диагноз. Чем меньше возраст ребенка — тем более дорогостоящее оборудование используется и тем труднее технически выполнить необходимые обследования. Поэтому пик выявления БК приходится все-таки на подростковый возраст. Даже «золотой стандарт» диагностики заболеваний кишечника — колоноскопия, не всегда позволяет определить локализацию поражения, поскольку для БК характерна неравномерность (чередование пораженных и интактных участков слизистой оболочки). Эндоскопическое обследование не всегда проводят до илеоцекального угла и дистальных отделов подвздошной кишки, в которых часто локализуется поражение. Его протяженность в ЖКТ может варьировать от 3–4 см до 1 м и больше. Поскольку при БК в процесс вовлекаются глубокие слои стенки кишки, при эндоскопии открывается только «верхушка айсберга». Дифференциальная диагностика между ЯК и БК на основании морфологических изменений не всегда возможна; у 10–20% больных не удается уточнить диагноз. Новые методы, такие как МРТ, видеоконсультная эндоскопия, значительно расширяют диагностические возможности, но их доступность еще очень ограничена.

? Как можно повысить выявляемость БК среди детей?

— Необходимо обучение врачей в регионах с вовлечением в этот процесс профильных научных центров, областных специалистов, а также специалистов по эндоскопической диагностике и морфологов. Возможно, потребуется разработка методических рекомендаций, содержащих четкие морфологические и эндоскопические

критерии. Педиатр не может поставить диагноз без заключений эндоскописта и морфолога, а эти этапы диагностики в отношении педиатрической БК хорошо работают лишь в нескольких областных центрах Украины. Остальные направляют детей для уточнения диагноза в наш институт и Национальную детскую специализированную больницу «Охматдет».

? Какие направления в лечении БК на сегодня вы считаете самыми перспективными?

— На сегодня БК не поддается лечению ни терапевтическими, ни хирургическими методами. Основной задачей лечения является достижение и поддержание ремиссии и приемлемого качества жизни больных, профилактика рецидивов и осложнений. При БК воспаление и язвообразование в разных отделах ЖКТ осложняются кровотечениями, перфорацией, внутренними и внешними свищами, стенозами и перианальными абсцессами, что приводит к ранней инвалидизации больных.

Терапия БК предусматривает влияние на все известные звенья патогенеза и последствия поражения ЖКТ: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительные средства, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, коррекция дефицитных состояний, нарушений коагуляции, иммунокоррекция. Для решения этих задач применяются диетическая и медикаментозная терапия, хирургическое лечение.

Роль препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) при БК ограничена. Как показали плацебо-контролируемые исследования и их метаанализ, аминосалицилаты в высоких дозах могут привести к ремиссии заболевания только при его минимальной или умеренной активности. При неэффективности 5-АСК сегодня чаще применяются топические кортикостероиды. Среднетяжелые формы БК, которые не реагируют на терапию аминосалицилатами и топическими кортикостероидами, требуют назначения системных кортикостероидов. Если не наблюдается ответа на терапию кортикостероидами (гормонорезистентная форма заболевания), переходят к следующей ступени — назначению иммуносупрессоров (азатиоприна или метотрексата).

При гормонорезистентности или гормонозависимости возрастает роль альтернативных подходов к терапии. Иммунобиологические (антицитокиновые) препараты хорошо себя зарекомендовали у взрослых пациентов и, по данным последних клинических исследований, также могут быть эффективными у детей. Наиболее изученными являются препараты моноклональных антител к ФНО — инфликсимаб и адалимумаб.

В связи с перспективностью иммунобиологической терапии у детей сейчас создается рабочая группа по обновлению унифицированного клинического протокола с учетом последних данных доказательной медицины и положений европейского консенсуса ECCO/ESPGHAN-2014. Так, в новом консенсусе пересмотрены подходы к гормональной терапии, роли 5-АСК.

Лечебная стратегия при БК определяется также характером осложнений. При рефрактерном течении заболевания возникает необходимость в хирургическом отключении пораженных отделов кишечника или их резекции. Операция может потребоваться при развитии токсической дилатации или массивном кровотечении, и при образовании внешних или внутренних свищей.