

УДК 616.348.002.44-053.2-08

В.С. Березенко, О.М. Ткалик, М.Б. Діба, Х.З. Михайлюк

Сучасна стратегія лікування виразкового коліту у дітей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.5(69):81-87; doi10.15574/SP.2015.69.81

У статті показано сучасну стратегію лікування виразкового коліту у дітей відповідно до консенсусу ECCO і ESPGHAN (2012). Наведено покроковий алгоритм терапії виразкового коліту згідно з рекомендаціями NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK, 2013).

Ключові слова: виразковий коліт, діти, лікування, ECCO, ESPGHAN, NICE.

Виразковий коліт (ВК шифр К51 за МК-10) — це хронічне запальне захворювання товстого кишечника нез'ясованої етіології, яке характеризується виразково-некротичними змінами його слизової оболонки та безперервним запальним процесом. Протягом останніх 50 років в усьому світі кількість пацієнтів усіх вікових груп з цим діагнозом зростає. За даними зарубіжних дослідників, у таких розвинутих країнах, як Канада, США, та країнах Західної Європи частота ВК становить 4–10 випадків на 100 тис. серед дитячої популяції [19,21] та 24 на 100 тис. серед дорослого населення [7].

Вперше стандартизований протокол лікування ВК був розроблений Експертною радою Європейської організації з вивчення хвороби Крона і ВК (ECCO) у 2008 р. для дорослих. У 2012 р., з появою нових лікарських засобів для лікування ВК, рекомендації були переглянуті та удосконалені. У 2012 р. вперше Експертною Радою ECCO та Європейським товариством дитячої гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) було розроблено та опубліковано керівництво по лікуванню ВК у дітей, що дозволяє ефективно та своєчасно проводити лікування та моніторинг перебігу захворювання [28].

Метою лікування ВК є індукція стійкої клініко-лабораторної ремісії, підтримання ремісії без глюкокортикоїдів, попередження ускладнень та оперативних втручань, підвищення якості життя пацієнта [44].

Перебіг ВК у дітей відрізняється від дорослих хворих і має більш важкий та агресивний перебіг. Майже 60–80% хворих

дітей мають ураження усіх відділів товстого кишечника, в той час як у дорослих панколіт діагностують лише у 20–30% випадків [12,25]. Враховуючи такі відмінності перебігу ВК, у дітей застосовується більш агресивний підхід до лікування, ніж у дорослих. Більшість дітей з дебютом захворювання потребують призначення кортикостероїдної терапії вже на початку лікування [43]. При виборі оптимальної медикаментозної схеми лікування ВК у дорослих передусім враховується поширеність запального процесу в кишечнику (проктит, лівобічний коліт чи панколіт), в той час як у дітей при виборі тактики лікування слід орієнтуватись на ступінь активності захворювання (легкий, середній, важкий) [44].

Для визначення ступеня активності ВК у дітей запропонована шкала педіатричного індексу активності ВК (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index — PUCAI) (табл. 1) [44]. Активність захворювання визначається за сумарною кількістю балів:

- Тяжкий коліт — PUCAI ≥ 65 балів;
- Середня тяжкість коліту — PUCAI 35–64 бали;
- Легкий коліт — PUCAI 10–34 бали;
- Ремісія (захворювання неактивне) — <10 балів.

При виборі оптимальної схеми лікування необхідно враховувати частоту загострень ВК, відповідь на попереднє лікування, побічні ефекти медикаментозної терапії, наявність позакишкових уражень, анемії, дефіциту білка. Також враховуються окремі лабораторні показники — рівень гемоглобіну, альбуміну, ШОЕ. Ефективність лікування значно залежить від суворого дотримання схеми лікування — максимального комплаєнсу. Відсутність комплаєнсу щодо прийому 5-АСА асоціюється з підвищенням частоти загострень ВК [44].

На сучасному етапі в лікуванні ВК у дітей застосовуються препарати 5-аміносаліцилової амінокислоти (5-АСА), глюкокортикоїди, імуномодулюючі препарати (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат) та біологічні препарати (моноклональні антитіла до фактору некрозу пухлин TNF- α) [44].

Препарати 5-АСА (месалазин, сульфасалазин) залишаються препаратами першої лінії у терапії ВК (базисна терапія), як у дорослих, так і у дітей [44]. Ера 5-АСА почалась з 1942 р., коли вперше у клінічній практиці для лікування застосували сульфасалазин месалазин в терапії запальних захворювань кишечника використовується майже 30 років. Протизапальний ефект препаратів 5-АСА зумовлений їх здатністю гальмувати синтез простагландинів, цитокінів (IL-1 та IL-6) у слизовій оболонці кишечника, блокувати утворення рецепторів до IL-2, пригнічувати активність ліпооксигенази активованих нейтрофільних гранулоцитів. Препарати месалазину активні при місцевому контакті зі слизовою оболонкою кишечника, і їх терапевтична ефективність залежить від концентрації у кишечнику [14,15,26]. В Україні протягом

Таблиця 1
Педіатричний індекс активності ВК

Критерій	Бал
Абдомінальний біль:	
Немає болю	0
Біль, який можна проігнорувати	5
Біль, який не можна ігнорувати	10
Ректальна кровотеча:	
Немає ректальної кровотечі	0
Невелика кількість крові у менш ніж 50% стільця	10
Невелика кількість крові у переважній кількості стільця	20
Велика кількість крові, перевищує 50% стільця	30
Консистенція стільця:	
Сформований	0
Частково сформований	5
Рідкий	10
Кількість випорожнень на добу (24 години):	
0–2	0
3–5	5
6–8	10
>8	15
Епізоди нічного стільця (за тиждень):	
немає	0
є	10
Рівень активності:	
Немає обмеження активності	0
Часткове обмеження активності	5
Важке обмеження активності	10

багатьох років для лікування пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника успішно використовується препарат 5-АСК «Салофальк». Залежно від поширеності запального процесу в кишечнику використовуються різні форми Салофальку, як у вигляді пероральних форм (таблетки, гранули), так і місцево (свічки, мікроклізми, піна) [4,14]. Комбінація різних форм Салофальку (для пероральної та місцевої терапії) дозволяє підвищити ефективність лікування – пришвидшити досягнення ремісії при середньоважких та важких формах ВК – та підтримувати ремісію [4,14,26]. Окрім того, комбінована терапія захищає від поступового поширення запалення у дистальні відділи кишечника [18,23,39]. За даними останніх досліджень встановлено, що топічні глюкокортикоїди не мають переваг перед топічними формами месалазину (В), а використання ректальних форм месалазину є більш обґрунтованим [6,44].

Сульфасалазин – це кон'югат 5-АСА та сульфапіридину, який має протизапальну та антимікробну активність. Механізм імунних ефектів сульфасалазину зумовлений гальмуванням синтезу TNF- α та фактора транскрипції NF-kB, який відіграє важливу роль у регуляції синтезу багатьох цитокінів. Сульфасалазин рекомендується призначати пацієнтам з позакишковими проявами хвороби у вигляді артропатії та у випадках непереносимості месалазину [28].

Показаннями до призначення препаратів 5-АСК є [28]:

1. Індукція ремісії (рівень доказовості В):

- Первинна терапія при легкому та середньому ступені активності ВК.
- Первинна терапія в комбінації з глюкокортикоїдами при ВК середнього та високого ступеня активності.

2. Підтримуюча терапія ВК у період ремісії (рівень доказовості D).

Для дітей рекомендовані дози орального месалазину (Салофальк) становлять 60–80 мг/кг/добу, але не вище 4,8 г/добу. В окремих тяжких випадках доза Салофальку може підвищуватись до 100 мг/кг/добу [28]. Доза месалазину у дітей в перерахунку на масу тіла сумарно є вищою порівняно з дорослими, що обумовлено більш високим ступенем активності захворювання та більшою поширеністю запального процесу. Одноразовий прийом добової дози месалазину є ефективним, але при застосуванні високих доз препарату добову дозу рекомендують розподілити на два прийоми з метою зменшення побічних явищ. Рекомендовані дози орального сульфасалазину для лікуванні ВК у дітей – 40–70 мг/кг/добу у два прийоми.

Ректальні форми 5-АСА, як і у дорослих, широко використовуються в лікуванні ВК у дітей, переважно з оральними формами месалазину. У вигляді монотерапії ВК у дітей ректальні форми 5-АСА практично не застосовуються, що зумовлено особливостями перебігу ВК у дітей. ECCO та ESPGHAN рекомендують застосовувати рек-

тальні форми месалазину в дозі від 25 мг/кг/добу до 1 г/добу [27].

Тривалість терапії максимальними дозами 5-АСА не визначена та має бути індивідуалізована залежно від ступеня активності запального процесу та ефективності терапії [44]. Побічні ефекти при використанні месалазину зустрічаються досить рідко (1–3%). З метою попередження побічної дії не варто перевищувати максимально допустимі терапевтичні дози препаратів та необхідно контролювати стан периферичної крові (загальний аналіз крові один раз на два тижні), окремі біохімічні показники сироватки крові – рівень загального білка, білкових фракцій, сечовини, креатиніну, трансаміназ, лужної фосфатази, електrolітів, сироваткового заліза [33].

Проведення постійного моніторингу стану дитини і своєчасна корекція лікування є запорукою ефективності лікування ВК у дітей. Оцінку відповіді на лікування за шкалою PUSAI рекомендується проводити кожні 7–14 днів від початку терапії. За відсутності відповіді на лікування Салофальком протягом 1–2 тижнів вирішується питання щодо корекції терапії шляхом призначення системних кортикостероїдів [44].

Кортикостероїди є найбільш ефективними засобами у лікуванні ВК, які при важких формах захворювання перевершують за активністю препарати 5-АСА. Протизапальна та імуносупресивна дія кортикостероїдів зумовлена інгібіцією фосфоліпази А2, вивільненням арахідонової кислоти з фосфоліпідних мембран з одночасним пригніченням її синтезу. Преднізолон зменшує популяцію Т-лімфоцитів, моноцитів та ацидофільних гранулоцитів, а також синтез та вивільнення інтерлейкінів, гальмує проникнення імунних комплексів крізь мембрани клітин та зменшує концентрацію компонентів комплементу та імуноглобулінів.

Показаннями для проведення кортикостероїдної терапії є [28,44]:

1. Гострі важкі, середньоважкі форми захворювання з позакишковими проявами (рівень доказовості D).
2. Лівобічні та тотальні форми ВК з важким та середньоважким перебігом при високій активності запального процесу (за даними ендоскопічного дослідження).
3. Відсутність ефекту від інших методів лікування при хронічних формах ВК.

Для більшості дітей рекомендованою дозою преднізолону є 1 мг/кг/добу, але не більше 40 мг/добу (рівень доказовості В), у деяких випадках гострого важкого перебігу ВК добова доза преднізолону може становити 60 мг на добу. Оцінка ефективності терапії преднізолоном проводиться кожні 7–14 дб. У випадку, якщо за шкалою PUSAI активність процесу не змінилась або підвищилась на понад 20 балів, таку ситуацію розцінюють як рефрактерність до преднізолону, що потребує перегляду стратегії ведення пацієнта [28]. **Оральні кортикостероїди є ефективними для індукції ремісії, але не для її підтримання (рівень доказовості D).**

Таблиця 2

Рекомендована схема зниження дози орального преднізолону (мг/добу) [28]

Тижень лікування	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Початкова доза преднізолону	60	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	50	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	45	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
	40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
	35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
	30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
	25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
	20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
	15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

У випадку покращання стану дитини тривалість терапії максимальними дозами орального преднізолону становить два-три тижні з наступною корекцією дози преднізолону залежно від активності захворювання:

— PUSAI <15 балів — поступове зниження дози препарату по 5 мг до 0,75 мг/кг/добу. У подальшому зниження проводиться по 2,5 мг до повної відміни препарату. Орієнтовна схема відміни орального преднізолону наведена у таблиці 2.

— PUSAI 15–30 балів — прийом максимальної дози преднізолону продовжується ще на один тиждень;

— У випадку погіршення стану дитини та підвищення активності захворювання (PUSAI >35 балів) на тлі зниження дози преднізолону рекомендується підвищити дозу орального преднізолону до попередньої на один тиждень з наступною більш повільною відміною препарату;

— PUSAI > 60 балів або підвищення активності запального процесу на 20 балів — необхідно переглядати терапію [28].

Лікування кортикостероїдами часто ускладнюється через побічні ефекти, серед яких найбільш розповсюдженими є функціональне пригнічення гіпоталамо-гіпофізарної системи, синдром Кушинга, затримка росту, остеопороз, пептична виразка, артеріальна гіпертензія, електролітні порушення, стероїдний діабет. Інтенсивність та частота побічних явищ носять дозозалежний характер і при збільшенні сумарної дози (доза преднізолону на кілограм ваги тіла дитини за весь період лікування преднізолон) наростають.

З метою зменшення побічних явищ кортикостероїдної терапії необхідно дотримуватись режиму прийому та вчасно знижувати дози преднізолону, за неефективності терапії швидко змінювати стратегію лікування (імуномодуючі препарати, біологічна терапія, оперативне втручання). З метою своєчасної корекції побічних явищ необхідно забезпечити постійний контроль периферичної крові, біохімічних показників, електролітного стану крові.

Найбільш серйозною та складною проблемою у лікуванні ВК є розвиток у хворих гормональної залежності та резистентності. У таких хворих найгірші результати консервативного лікування та найвища хірургічна активність [36].

Стероїд-рефрактерний ВК — стан, при якому пацієнти мають активне захворювання, незважаючи на прийом преднізолону у дозі 0,75 мг/кг/добу протягом чотирьох тижнів [38,42].

Стероїд-залежний ВК діагностують у наступних випадках [38]:

— немає можливості знизити дозу кортикостероїдів в еквіваленті 10 мг/добу протягом трьох місяців від початку кортикостероїдної терапії без рецидиву активності ВК.

— пацієнти, які мають загострення протягом трьох місяців від припинення прийому кортикостероїдів.

Слід зауважити, що майже у половини дітей з ВК діагностують стероїд-залежну чи стероїд-рефрактерну форму ВК протягом одного року після встановлення діагнозу та початку лікування, незважаючи на більш широке застосування останніми роками імуномодуляторів та інфліксимабу [31,41].

Імуномодуляторам (тіопурини, циклоспорин та ін.) відводиться важлива роль у терапії хворих з гормональною залежністю та резистентністю та у підтриманні досягнутої ремісії [5,16]. У педіатричній практиці тіопурини (азатіоприн у дозі 2,5 мг/кг/добу, меркаптопурин 1–1,5 мг/кг/добу) рекомендуються для підтримки ремісії при непереносимості 5-АСА чи при частому рецидивуванні (два-три рецидиви на рік), при стероїд-залежній формі

ВК (рівень доказовості С). Пуринові аналоги дозволяють знизити та відмінити кортикостероїди у 60–70% хворих з гормональною залежністю при дотриманні визначених правил: вони повинні призначатися паралельно з преднізолонем, ефект тіопуринів можна очікувати лише в кінці третього місяця безперервного прийому, між 10-м та 14-м тижнем лікування. Слід зауважити, що тіопурини неефективні для індукції ремісії, вони рекомендуються для підтримки ремісії після індукції ремісії за допомогою кортикостероїдів (С) [8,16,28]. Побічні явища при використанні імуномодуляторів виникають рідко і можуть проявлятися анорексією, нудотою, блювотою, пригніченням гемопоєзу, шкірною висипкою, артралгією, міалгією, панкреатитом, токсичним гепатитом тощо. Виникнення та важкість проявів побічних ефектів тіопуринів можна передбачити до призначення цих препаратів методом визначення у хворого генотипу тіопуринметилтрансферази (ТПМТ-активність). У гетерозигот чи у пацієнтів з низькою активністю ТПМТ дози повинні бути знижені, а у гомозигот ТПМТ-поліморфізму чи при дуже низькій активності ТПМТ використання тіопуринів взагалі не рекомендується. Для попередження виникнення побічних явищ необхідно контролювати функції кровотворення, печінки та нирок один раз на тиждень. За відсутності побічних явищ тіопурини рекомендуються використовувати у хворих з гормональною резистентністю якомога довше — два-три роки і більше [40].

У випадку неефективності внутрішньовенної кортикостероїдної терапії при важкому гострому ВК із загрозою оперативного втручання у дитячій практиці рекомендується застосовувати коротким курсом (не більше трьох місяців) циклоспорин та такролімус з метою переривання активності процесу з подальшим переходом на імуносупресанти пролонгованої дії (С) [8,9,28]. Стандартна доза циклоспорину становить 2 мг/кг/добу. Такролімус у дозі 0,1 мг/кг/добу (оптимальний терапевтичний рівень у крові 10–15 нг/мл) [9].

Біологічна терапія. За даними літератури, лише у 50% пацієнтів вдається досягти стійкої ремісії препаратами 5-АСА та кортикостероїдами, використання яких у великих дозах пов'язане з великою кількістю побічних ефектів [40]. Останніми роками доведено, що фактор некрозу пухлин відіграє провідну роль у патогенезі запальних захворювань кишечника [2]. Гальмування продукції TNF було пов'язане з ремісією, покращанням якості життя хворих та попередженням рецидивів [29]. Були проведені дослідження, які показали ефективність інфузій інфліксимабу в індукції відновлення слизової оболонки кишечника при ВК у дітей [29,35]. Інфліксимабу рекомендується використовувати у випадках безперервно активного ВК, при стероїд-залежних формах ВК, колітах, які не контролюються 5-АСА та імуномодуляторами (рівень доказовості В). Початкова доза інфліксимабу при лікуванні середньоважкого та важкого ВК у дітей та підлітків становить 5 мг/кг в/в з подальшим введенням в тій самій дозі через два тижні та шість тижнів після першого введення, а далі — кожні вісім тижнів для підтримання ремісії. За відсутності ефекту протягом восьми тижнів після першої інфузії необхідно визначити подальшу доцільність лікування інфліксимабом [24]. При позитивній відповіді на лікування загальна тривалість лікування визначається індивідуально. Адалімумаб використовується у випадку непереносимості чи відсутності відповіді на лікування інфліксимабом як терапія другої лінії (рівень доказовості С) [28]. В Україні адалімумаб для лікування ВК у дітей ще не зареєстрований.

У 2013 р. Національний інститут здоров'я (NICE) Великобританії запропонував покрокову тактику ведення хворих на ВК (дорослі, діти та підлітки) з урахуванням як активності захворювання, так і локалізації патологічного процесу в товстій кишці [44].

1-й крок при легкій та середньоважкій формі

Проктит/проктосигмоїдит:

Для індукції ремісії:

- топічні 5-АСА (ректальна клізма, супозиторій, піна);
- розглядається необхідність додавання орального 5-АСА.

Індукція ремісії у пацієнтів, які не переносять 5-АСА чи мають протипоказання до 5-АСА:

- топічні кортикостероїди чи підключення орального преднізолону.

Лівобічний та тотальний виразковий коліт:

Для індукції ремісії при легкій та середній формі захворювання:

- високі індукуючі дози орального 5-АСА;
- розглядається необхідність додавання топічного 5-АСА чи орального бекламетозону діпропіонату.

За відсутності толерантності до месалазину чи наявності протипоказань — преднізолон.

2-й крок: відсутність поліпшення протягом чотирьох тижнів на терапії 5-АСА чи погіршення стану у будь-який час:

- для індукції ремісії у хворих з легкою та середньою формою захворювання рекомендовано додатково до терапії 5-АСА призначення орального преднізолону;
- хворим із легкою та середньою формою захворювання, якщо немає відповіді на лікування оральним преднізолоном протягом двох-чотирьох тижнів, для індукції ремісії додатково призначається оральна форма такролімусу.

Терапія гострого важкого ВК (будь-якої поширеності)

1-й крок:

- Лікування проводиться виключно в умовах стаціонару.
- Кортикостероїди внутрішньовенно для індукції ремісії.
- Внутрішньовенно циклоспорин у випадках непереносимості глюкокортикоїдів чи наявності протипоказань до їх призначення.
- Оцінюється необхідність хірургічного лікування.

2-й крок передбачає застосування внутрішньовенного циклоспорину додатково до внутрішньовенного преднізолону чи хірургічне лікування, у випадках незначного покращання протягом 72 годин від початку використання внутрішньовенних глюкокортикоїдів.

Інфліксимаб застосовується для лікування гострого важкого ВК будь-якої поширеності у пацієнтів з протипоказаннями чи непереносимістю циклоспорину [44].

За неефективності медикаментозної терапії проводиться хірургічне лікування [37]. За даними Van Limbergen, через десять років після встановлення діагнозу ВК хірургічного лікування потребують близько 40% дітей, а серед дорослої популяції — 20% хворих [22].

Показаннями до проведення оперативного втручання є:

1. Неєфективність консервативної терапії: тривала атака ВК, ендогенна інтоксикація та крововтрата, загроза розвитку септичного стану, незважаючи на медикаментозне лікування кортикостероїдами (гормонрезистентна форма), відсутність реакції на лікування біологічною терапією.

2. Ускладнення ВК (кишкова кровотеча, токсична дилатація ободової кишки, перфорація товстої кишки).

3. Виникнення колоректального раку на тлі ВК.

Підтримання ремісії

Питання про характер та тривалість протирецидивного лікування ВК залишається відкритим. Першою лінією у протирецидивній терапії є препарати 5-АСА, підтримуюча доза месалазину повинна бути не меншою за 40 мг/кг/добу щоденно чи мати інтермітуючий характер призначення на термін не менше шести місяців. Якщо під час курсу підтримуючої терапії стан хворого залишається нестабільним, дозу 5-АСА слід підвищити. Виразковий коліт будь-якої поширеності повинен контролюватися оральним азатіоприном чи меркаптопурином у випадках рецидивного перебігу (два і більше епізодів загострень ВК протягом 12 місяців на системній кортикостероїдній терапії чи за неможливості підтримання ремісії за допомогою 5-АСА [44]), а у випадку важкого перебігу ВК азатіоприн призначається одразу з метою підтримання ремісії. Для підтримання ремісії застосовують оральний азатіоприн (2,5 мг/кг/добу один раз на день) чи оральний меркаптопурин (1–1,5 мг/кг/добу один раз на добу). У випадку непереносимості чи за наявності протипоказань до азатіоприну чи меркаптопурину використовуються лише оральні 5-АСА [44].

Допоміжна терапія. Антибактеріальна терапія при ВК призначається за показаннями: після хірургічного лікування, у хворих з гіпертермією при септичних ускладненнях, при токсичній дилатації товстого кишечника [20,30]. Використовують ріфаксимін, метронідазол, амоксицилін [3]. Не рекомендується рутинне використання антибіотиків в амбулаторній практиці для індукції чи підтримки ремісії (рівень доказовості D).

Іншою групою терапевтичних засобів у лікуванні ВК є пробіотики. Ці препарати сприяють протекції епітелію та покращують бар'єрну функцію слизової оболонки за допомогою різних механізмів, у тому числі зниження кишкової рН, гальмування патогенних бактерій та модуляції місцевих імунних процесів. Хоча конкретні механізми дії пробіотиків невідомі, їх терапевтичні ефекти пов'язані з модуляцією антиген-презентуючих клітин. Використання пробіотиків у ролі підтримуючої терапії ВК вважається перспективним [11,13]. За даними чотирьох досліджень (одне серед дитячої популяції та три серед дорослої) доведено, що *E. coli nissle* мають таку саму ефективність у підтриманні ремісії ВК, як і 5-АСА [32]. В окремих дослідженнях були отримані дані щодо ефективності використання *Saccharomyces boulardii* в індукції ремісії [22] та *Lactobacillus GG* у підтриманні ремісії [17]. Пробіотики можуть бути рекомендовані у випадках легкого ВК при непереносимості препаратів 5-АСА чи у випадку легкого ВК при зменшенні активності процесу як допоміжна терапія, незалежно від стандартної терапії (рівень доказовості B).

Дієтичні рекомендації при ВК. На сьогодні відсутні стандартизовані рекомендації щодо дієтотерапії хворих на ВК. Наявні дієтичні рекомендації спрямовані на зменшення клінічних проявів хвороби і залежать від ступеня важкості захворювання. Зазвичай дієтичне харчування призначається з метою корекції функціональних симптомів захворювання, дефіциту мікронутрієнтів, профілактики кишкової непрохідності та утворення каменів у нирках. При легкому ступені ВК та в період ремісії хворим рекомендується повноцінне харчування з урахуванням індивідуальної непереносимості. При середньому та важкому ступенях активності захворювання рекомендують гіпоалергенну, аглутонову, безмолочну дієту, дієту зі зменшеною кількістю клітковини тощо. При важкому ВК рекомендується застосовувати «елементні» та «напівелементні» суміші. Серйозною проблемою у хворих на ВК

Салофальк Гранули

500 мг, 1000 мг



Доведені переваги у групі Месалазину

Тільки Гранули Салофальк мають запатентовану подвійну технологію вивільнення 5-АСК



- гарантоване охоплення дією всього товстого кишечника та прямої кишки включно
- висока ефективність при проктосигмоїдитах: ремісія у 86 % пацієнтів
- найбільш оптимальне співвідношення параметрів: ефективність\безпека



«Наведена інформація є рекламою лікарського засобу, який вживається та розповсюджується тільки за приписом (рецептом) лікаря у відповідності до Закону України «Про рекламу» та призначена виключно для медичних установ і лікарів, а також для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на семінарах, конференціях та симпозиумах з медичної тематики»



Alpen Pharma AG

Представительство «АльпенФарма АГ»

04075, Киев, Пуша-Водица, ул. Лесная, 30-А
Тел. (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31
Факс. (044) 401-81-01
www.alpenpharma.ua
www.alpenpharma.com

є розвиток недостатності харчування, яку діагностують майже у 90% дітей із цим захворюванням. У більшості хворих виявляють дефіцит заліза, фолієвої кислоти, ціанкобаламіну, кальцію, магнію, калію, вітаміну Д, міді та цинку [10,34]. Останні керівництва Європейської асоціації парентерального та ентерального харчування (ESPEN) рекомендують використовувати ентеральне харчування при ВК у тому випадку, коли у пацієнта є нутритивна недостатність. Нутритивна підтримка у вигляді ентерального харчування має декілька важливих ефектів. Передусім знижується функціональне навантаження на товстий кишечник, зменшується додаткова травматизація слизової оболонки та створюється режим спокою для дистальних відділів шлунково-кишкового тракту. По-друге, з травного тракту видаляються харчові антигени, які можуть сприяти підтримці запального процесу [1,10]. Пероральне ентеральне харчування рекомендується виконувати методом сипінгу (sipfeeding), коли пацієнт невеликими ковтками протягом дня приймає призначений об'єм суміші. Існує широкий вибір як збалансованих, так і елементних сумішей для ентерального харчування, які можуть бути використані для нутритивної підтримки

пацієнтів з ВК. За останніми рекомендаціями ESPEN, пацієнтам з ВК, які мають нутритивну недостатність, призначається додаткове ентеральне харчування з енергетичною цінністю 500–600 ккал на добу [1].

Висновки

1. Виразковий коліт у дітей має агресивний перебіг, часто з ураженням усіх відділів товстого кишечника.
2. Для вибору тактики лікування та моніторингу ВК у дітей орієнтуються на ступінь активності захворювання за шкалою педіатричного індексу активності (PUCAI).
3. У лікуванні ВК у дітей препаратами першої лінії є 5-АСА (Салофальк).
4. Агресивний перебіг ВК у дітей часто потребує призначення кортикостероїдів та імуномодуляторів.
5. Для підтримання ремісії найчастіше використовують препарати 5-АСА (Салофальк) та азатіоприн.
6. У зв'язку з високою частотою розвитку у дітей гормонозалежності та гормонорезистентності необхідно своєчасно призначати біологічну терапію. У випадку неефективності медикаментозної терапії необхідне хірургічне лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая диетология детского возраста / под ред. Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо. — Москва, 2008. — 608 с.
2. A fulminant colitis index greater or equal to 8 is not predictive of colectomy risk in infliximab-treated moderate-to-severe ulcerative colitis attacks / Baudet A., Colombel J. F., Cortot A. [et al.] // *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*. — 2010. — Vol. 34 (11). — P. 612–617.
3. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / Khan K. J., Ullman T. A., Ford A. C. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 661–673.
4. Appraisal of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) / Turner D., Hyams J., Markowitz J. [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1218–1223.
5. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis / Timmer A., McDonald J. W. D., Tsoulis D. J. [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2012. — Issue 9:CD000478. DOI:10.1002/14651858.CD000478.pub3.
6. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: A multicenter, randomized, doubleblind study / Biancone L., Gionchetti P., Blanco G. D. V. [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. — 2007. — Vol. 39 (4). — P. 329–337.
7. Burisch J. Inflammatory bowel disease epidemiology / J. Burisch, P. Munkholm // *Current Opinion Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 29 (4). — P. 357–362. [PubMed]
8. Chande N. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis / Chande N., MacDonald J. K., McDonald John W. D. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — Issue 4:CD006618. DOI:10.1002/14651858.CD006618.pub2
9. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy / Branche J., Cortot A., Bourreille A. [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2009. — Vol. 15 (7). — P. 1044–1048.
10. Dietary management of IBD-insights and advice *Nature Reviews / E. P. Halmos, P. R. Gibson // Gastroenterology & Hepatology*. — 2012. — P. 133–146 (2015)
11. Definition of phenotypic characteristics of children-onset inflammatory bowel disease / Van Limbergen J., Russell R. K., Drummond H. E. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 57. — P. 331–385.
12. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease / Van Limbergen J., Russell R. K., Drummond H. E. [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 1114–1122.
13. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis / Miele E., Pascarella F., Giannetti E. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 437–443.
14. Efficacy and safety of mesalamine suppositories for treatment of ulcerative proctitis in children and adolescents / Heyman M. B., Kierkus J., Spenard J. [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2010. — Vol. 16. — P. 19.
15. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis / Ford A. C., Achkar J. P., Khan K. J. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 601–616.
16. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / Khan K. J., Dubinsky M. C., Ford A. C. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 630–642.
17. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis / Zocco M. A., dal Verme L. Z., Cremonini F. [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 1567–1574.
18. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis / Ford A. C., Khan K. J., Sandborn W. J. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 513–519.
19. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends / Benchimol E. I., Fortinsky K. J., Gozdyra P. [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2011. — Vol. 17. — P. 423–39.
20. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease / Rahier J. F., Ben-Horin S., Chowers Y. J. Crohns [et al.] // *Colitis*. — 2009. — Vol. 3. — P. 47–91.
21. Glick S. R. Inflammatory bowel disease / S. R. Glick, R. S. Carvalho // *Pediatr Rev.* — 2011. — Vol. 32. — P. 14–24.
22. Guslandi M. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis / M. Guslandi, P. Giollo, P. A. Testoni // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 697–698.
23. Harris M. S. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis / M. S. Harris, G. R. Lichtenstein // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 996–1009.
24. Jakobovits S. L. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006 / S. L. Jakobovits, D. P. Jewell, S. P. Travis // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1055–1060.

25. Lev-Tzion R. Is pediatric IBD treatment different than in adults? / R. Lev-Tzion, D. Turner // *Minerva Gastroenterol Dietol.* — 2012. — Vol. 58. — P. 137—150.
26. Lichtenstein G. R. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis—methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa / G. R. Lichtenstein, M. A. Kamm // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28. — P. 663—673.
27. Long-term intermittent treatment with low-dose 5-Aminosalicylic enemas for remission maintenance in ulcerative colitis / Piodi L. P., Olivieri F. M., Cermesoni L. [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 154—157.
28. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based Consensus guidelines / Dan Turner, Arie Levine, Johanna C. Escher [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55(3). — P. 340—61.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infiximab for acute exacerbations of ulcerative colitis (TA163). — London : National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2008. — Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA163>
30. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial / Ohkusa T., Kato K., Terao S. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1820—1829.
31. Presenting features and disease course of pediatric ulcerative colitis / Aloï M., D'Arcangelo G., Pofi F. [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* — 2013. — Vol. 7. — P. 509—515 (1).
32. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study / Henker J., Muller S., Laass M. W. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 874—875.
33. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis / Kamm M. A., Lichtenstein G. R., Sandborn W. J. [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57 (7). — P. 893—902.
34. Razack R. Nutrition in inflammatory bowel disease / Razack R., Seidner D. L. // *Curr. Opin Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 23. — P. 400—405.
35. Regueiro M. Infiximab for hospitalized patients with severe ulcerative colitis / M. Regueiro, J. Curtis, S. Plevy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 476—81.
36. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression / Turner D., Walsh C. M., Steinhart A. H. [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 103—110.
37. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response / Turner D., Mack D., Leleiko N. [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 2282—2291.
38. Steroid-refractory ulcerative colitis: predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort / Aceituno M., Garcia-Planella E., Heredia C. [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases.* — 2008. — Vol. 14 (3). — P. 347—352.
39. Sutherland L. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis / L. Sutherland, J. K. Macdonald // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — CD000543.
40. The detrimental effect of nitric oxide on tissue is associated with inflammatory events in the vascular endothelium and neutrophils in mice with dextran sodium sulfate-induced colitis / Yasukawa K., Tokuda H., Tun X. [et al.] // *Free Radic. Res.* — 2012. — Vol. 46. — P. 1427—1436.
41. The natural course of inflammatory bowel disease=indeterminate from childhood to adulthood: within a 25 year period / Malaty H. M., Mehta S., Abraham B. [et al.] // *Clin Exp Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 6. — P. 115—121.
42. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis / Van Assche G., Dignass A., Panes J. J. [et al.] // *Crohns Colitis.* — 2010. — Vol. 4. — P. 17—27.
43. Turner D. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review / D. Turner, A. M. Griffiths // *Inflamm Bowel Dis.* — 2011. — Vol. 17. — P. 440—449.
44. Ulcerative colitis: management in adults, children and young people (NICE Clinical Guideline CG166) // *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* — 2014. — Vol. 99:5 194—197 Published Online First: 12 May 2014.

Современная стратегия лечения язвенного колита у детей

В.С. Березенко, Е.Н. Ткалик, М.В. Дыба, К.З. Михайлюк

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье показана современная стратегия лечения язвенного колита у детей согласно консенсусу ECCO и ESPGHAN (2012). Представлен пошаговый алгоритм терапии язвенного колита согласно рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK, 2013).

Ключевые слова: язвенный колит, дети, лечение, ECCO, ESPGHAN, NICE.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.5(69):81-87; doi10.15574/SP.2015.69.81

Current Ulcerative Colitis Treatment Strategy in Children

V.S. Berezenko, O.M. Tkalyk, M.V. Dyba, H.Z. Myhaylyuk

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

The article deals with current ulcerative colitis treatment strategy in children according to the consensus guidelines of ECCO and ESPGHAN (2012). It presents the step-by-step algorithm of ulcerative colitis therapy according to NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK, 2013) guidelines.

Key words: ulcerative colitis, children, treatment, ECCO, ESPGHAN, NICE.

Сведения об авторах:

Березенко Валентина Сергеевна — д.мед.н., руководитель научной группы исследования фиброгенеза печени и методов его коррекции. Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-36.

Ткалик Елена Николаевна — аспирант отделения болезней печени и пищеварительных органов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38(044) 483-62-36.

Дыба Марина Борисовна — к.мед.н., с.н.с. отделения болезней печени и пищеварительных органов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38(044) 483-62-36.

Михайлюк Кристина Зиновьевна — клин. ординатор отделения болезней печени и пищеварительных органов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. +38(044) 483-62-36.

Статья поступила в редакцию 18.08.2015 г.