

Е.Г. Цимбалова¹, А.С. Потапов^{1, 2}, М.М. Венедиктова¹, А.А. Шавров¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Эффективность применения инфликсимаба в терапии болезни Крона у детей

Контактная информация:

Цимбалова Екатерина Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-15-82, e-mail: tsimbalova@list.ru

Статья поступила: 21.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности биологической терапии химерными моноклональными антителами к фактору некроза опухоли (ФНО) α (инфликсимабом) у 33 детей в возрасте от 6 до 18 лет с различными формами болезни Крона. Длительность терапии составила от 3 мес до 1 года и более. После индукционного курса эффективность препарата составила 94%, клиническая ремиссия была достигнута у 70% пациентов, через 1 год от начала терапии эффективность терапии снизилась до 84%, клиническая ремиссия наблюдалась у 70% детей. Эндоскопическая ремиссия после индукционного курса наблюдалась у 24%, после 54 нед терапии — у 29% детей. Через год лечения полностью удалось отменить глюкокортикоиды у 9 из 11 детей. Нежелательные явления на введение препарата наблюдались у 9% детей. У 1 ребенка инфликсимаб был отменен вследствие его непереносимости.

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, лечение, инфликсимаб.

Болезнь Крона (БК) — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся неспецифическим гранулематозным трансмуральным воспалением с сегментарным поражением любого отдела ЖКТ, начиная с ротовой полости и заканчивая анусом и параректальной областью.

В среднем в 20% случаев болезнь Крона начинается в детском возрасте и характеризуется высоким риском развития осложнений, иногда более серьезных, чем у взрослых пациентов, а также большим процентом резистентности к проводимой терапии [1]. Особенностью течения БК у детей является замедление роста и физического развития ребенка, отставание в половом развитии, особенно в пубертатном периоде, а также более

тяжелое течение с более распространенным поражением кишечника.

Согласно Консенсусу ECCO и рекомендациям детской сессии Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишки, при низкой и средней степени активности болезни Крона применяются препараты 5-СК (месалазин или будесонид), а при высокой — первой линией терапии являются глюкокортикоиды (ГК) в сочетании с цитостатиками [2]. Однако длительное применение ГК в качестве поддерживающей терапии неэффективно, сопровождается развитием синдрома Кушинга, гормональной резистентности и гормональной зависимости (до 50%) [3]. Учитывая вышеперечисленное, возникла необходимость в дальнейших исследо-

E.G. Tsimbalova¹, A.S. Potapov^{1, 2}, M.M. Venedictova¹, F.F. Shavrov¹

¹ Scientific Research Center of Children's Health RAMS, Moscow

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Efficacy of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children

This paper shows the research results of the biological therapy with chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (TNF) α (infliximab). 33 children aged 6 to 18 years with various forms of Crohn's disease were enrolled in the study. Therapy duration ranged from 3 months to 1 year or more. After the induction course of therapy efficacy was 94%, clinical remission was achieved in 70% of patients, after 1 year of therapy efficacy of therapy was reduced to 84%, clinical remission was observed in 70% of children. Endoscopic remission rate after induction was observed in 24% of children, and in 29% after 54 weeks of therapy. After one year of treatment in 9 out of 11 children glucocorticoid therapy was completely stopped. Adverse events after infliximab administration were observed in 9% of children. One child was withdrawn from the study due to infliximab intolerance.

Key words: children, Crohn's disease, treatment with infliximab.

ваниях и разработке новых методов патогенетического лечения болезни Крона. К таким методам относится терапия биологическими агентами, основным принципом которой является селективное воздействие на определенное звено в патогенетической цепи (цитокины, их рецепторы, CD-молекулы, ко-стимулирующие молекулы и т.д.). Генно-инженерные биологические препараты включают селективные ингибиторы медиаторов болезней, рекомбинантные белки, подавляющие продукцию ростовых факторов, противовоспалительные цитокины. Несмотря на большой спектр биологических препаратов, наиболее эффективными при лечении БК являются антитела к ФНО α (инфликсимаб [ИНФ], адалимумаб). Из них только инфликсимаб разрешен к применению у детей с болезнью Крона.

Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО α . Он содержит 25% мышинного белка и 75% человеческого иммуноглобулина G₁. Считается, что препарат нейтрализует эффекты растворимой и мембраносвязанной фракций ФНО α . Это может сопровождаться также и лизисом клеток, продуцирующих цитокины [4]. Инфликсимаб потенцирует апоптоз активированных Т лимфоцитов путем активации синтеза белка Vcl-2 [5]. Кроме этого, не исключено, что препарат опосредованно влияет на продукцию цитокинов Т лимфоцитами хелперами 1 (Th1), ИЛ 2 и интерферона γ ; снижает сывороточные уровни ИЛ 6, белков острой фазы воспаления, в т.ч. и С-реактивного белка (СРБ); подавляет продукцию ИЛ 1 [6]. Инфликсимаб также регулирует повышенную проницаемость кишечного барьера у пациентов с болезнью Крона [7].

Впервые инфликсимаб был применен в 1993 г. для лечения БК у 12-летней девочки, резистентной ко всем видам терапии. На фоне лечения препаратом при проведении контрольной колоноскопии отмечалось полное заживление слизистой оболочки (СО) [8].

Результаты первого плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного исследования эффективности ИНФ при тяжелой форме болезни Крона были опубликованы в 1997 г. [9]. Действие препарата проявлялось в первые 2 нед после инфузии, а клинический ответ через 4 нед после одной инфузии составил 82%, что достоверно превосходило результаты в группе плацебо.

В 1998 г. были опубликованы первые данные многоцентрового двойного слепого исследования, в котором 21 ребенку с высокой степенью активности БК однократно проводилась инфузия инфликсимаба в различных дозировках, что привело к развитию ремиссии у 38% детей [10]. Большое проспективное исследование было проведено в Филадельфии в 2002 г. В него вошли 82 ребенка, средний возраст которых составил 15 лет. Дети получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, среднее число инфузий составило $5,3 \pm 4,6$ /чел. Клинический ответ на лечение инфликсимабом наблюдался у 78,8% детей. Через 12 нед от начала терапии полностью отменить ГК удалось у 19 из 40 пациентов [11].

В 2002 г. опубликованы данные мультицентрового (55 центров) двойного слепого исследования эффективности ИНФ при болезни Крона у взрослых (ACCENT 1). В данное исследование было включено 580 взрослых больных с активной болезнью Крона [12]. После однократного введения инфликсимаба пациенты были разделены две группы: в 1 группе проводились инфузии инфликсимаба в дозе 5 или 10 мг/кг на 2-й, 6-й нед и далее каждые 2 мес. Пациенты 2-й группы получали плацебо по той же схеме, что и больные 1 группы. По результатам исследования показано, что у паци-

ентов, лечившихся инфликсимабом, длительно сохранялся ответ на терапию, при этом у них в 3 раза чаще удавалось отменить преднизолон для перорального приема (29 против 9%). Это исследование показало, что 3-разовое введение инфликсимаба по схеме 0, 2, 6 нед более эффективно и позволило в большем проценте случаев добиться ремиссии, чем при однократной инфузии препарата.

Дальнейшие исследования показали эффективность терапии ИНФ у больных со свищевой формой болезни Крона [13]. В исследование ACCENT 2 были включены 306 пациентов, доза ИНФ составила 5 мг/кг, инфузии проводились по тройной схеме (0, 2, 6 нед). Эффективность лечения составила 69% (195 больных). Закрытие свищевых ходов отмечалось у 50% пациентов.

Эффективность комбинированной терапии азатиоприном и инфликсимабом была изучена в исследовании SONIC, которое было завершено в 2010 г. [14]. Сочетанное назначение ИНФ в дозе 5 мг/кг и азатиоприна позволило в 56,8% случаев достигнуть ремиссии без назначения глюкокортикоидов по сравнению с монотерапией инфликсимабом и азатиоприном (44,4 и 30%, соответственно).

В 2007 г. было завершено мультицентровое рандомизированное открытое исследование эффективности ИНФ у детей с болезнью Крона (REACH) [15]. Было исследовано 112 детей со средней и высокой степенью активности БК (PCDAI более 30). Инфликсимаб вводился по тройной схеме (0, 2, 6 нед) в дозе 5 мг/кг. После 10 нед терапии дети были рандомизированы на две группы (по 52 ребенка): больные первой группы получали инфликсимаб каждые 8 нед, второй — каждые 10 нед. Клинический ответ (PCDAI > 15) на 10 нед наблюдался у 99 из 122 детей (84%), у 66 детей (58,9%) отмечалась клиническая ремиссия болезни Крона (PCDAI < 10). На 54 нед 33 ребенка (63,5%) в первой группе и 17 (33,3%) — во второй отвечали на проводимую терапию, клиническая ремиссия была диагностирована у 29 (55,8%) и 12 детей (23%) — в первой и второй группе, соответственно. На 10 нед 36 из 112 пациентов продолжили получать глюкокортикоиды. Впоследствии у 13 детей они были отменены. Данное исследование позволило выбрать оптимальную схему антиФНО терапии у детей с болезнью Крона и разработать критерии ее эффективности [16].

Педиатрический индекс активности БК (PCDIA), использовавшийся в исследовании, разработан в 1991 г. [17]. Лабораторные тесты были включены в индекс PCDAI после того, как многочисленные исследования показали, что не только клинические результаты отражают активность процесса. Согласно PCDAI, минимальная сумма — 0 баллов, максимальная — 100 баллов. Чем выше сумма, тем больше степень активности воспаления, PCDAI < 10 баллов расценивается как ремиссия, 10–15 баллов — легкая степень, 15–30 баллов — средняя степень, 30 баллов и более — высокая степень активности болезни. В настоящее время PCDAI считается одним из наиболее обоснованных и часто используемых индексов для оценки активности воспаления в клинических исследованиях у детей с болезнью Крона.

В большинстве исследований, проведенных у детей, посвященных оценке эффективности инфликсимаба при БК, состояние слизистой оболочки кишечника не оценивалось. Однако полное заживление слизистой оболочки или полная эндоскопическая ремиссия является важным прогностическим фактором длительности общей ремиссии, уменьшения числа осложнений и оперативных вмешательств.

Эндоскопическими маркерами воспаления при болезни Крона являются гиперемия, эрозии, афты, язвы, также учитывается распространенность воспаления, его локализация. В клинических исследованиях обычно используются два индекса активности: эндоскопический индекс активности болезни Крона (CDEIS) и простой эндоскопический индекс БК (SES-CD) [18]. Полная эндоскопическая ремиссия соответствует 0–3 баллам при CDEIS и 0–2 баллам при SES-CD.

Популяционное проспективное исследование, проведенное в Норвегии в 2002 г., показало, что раннее заживление слизистой оболочки толстой кишки с высокой достоверностью свидетельствует об улучшении долгосрочных результатов лечения болезни Крона [16]. F. Schnitzler и соавт. провели исследование, целью которого было изучить влияние ИНФ на заживление слизистой оболочки толстой и тонкой кишки [19]. Илеоколоноскопию проводили до назначения ИНФ и через 6 мес от начала терапии. В исследование вошли 183 пациента. Через 6 мес у 124 (67,8%) больных наблюдалось отсутствие эрозивно-язвенного поражения СО, у 83 (45,4%) из них отмечалось полное заживление СО нижних отделов кишечника. Было отмечено, что одновременное назначение глюкокортикоидов отрицательно сказывалось на состоянии СО: заживление наступило только у 37,9% пациентов, принимающих ГК, по сравнению с 63,2%, не получавших эти препараты.

При оценке безопасности инфликсимаба в отношении угрозы развития инфекционных и гнойно-воспалительных осложнений показано, что они наблюдаются у больных, получающих инфликсимаб, с той же частотой, что и при лечении другими иммунодепрессантами. Частота инфекционных осложнений составляла в среднем 2% [20]. Наиболее часто встречаются бактериальные инфекции легких, кандидозы слизистых оболочек. Установлено, что частота туберкулеза у больных, лечившихся инфликсимабом, существенно выше, чем в популяции, причем в половине случаев это внелегочные локализации и в трети наблюдений — диссеминированные формы [21]. В этой связи до проведения лечения инфликсимабом пациента необходимо обследовать на предмет выявления активного и латентного туберкулеза.

Инфликсимаб включен в протоколы лечения болезни Крона у взрослых в США в 1998 г., в Европе — в 1999 г. и России — в 2001 г. У детей с возраста 6 лет ИНФ разрешен к применению с 2006 г. (как в России, так и в зарубежных странах). Проведенные исследования позволили оптимизировать дозы и схемы терапии, разработать критерии назначения, эффективности и резистентности к инфликсимабу, а также выявить частоту инфекционных осложнений и аллергических реакций.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН биологическая терапия ингибитором ФНО α — инфликсимабом проводится с 2002 г. До 2006 г. ИНФ применялся с разрешения фармакологического и локального этического комитетов НЦЗД РАМН, а также при наличии информированного согласия родителей на проведение антицитокиновой терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В течение 10 лет инфликсимабом было пролечено 33 ребенка с болезнью Крона.

У всех пациентов болезнь Крона была диагностирована на основании клинико-лабораторных, эндоско-

пических (илеоколоноскопия, ЭГДС, при необходимости видеокапсульная эндоскопия) и морфологических исследований.

Критериями назначения ИНФ являлись высокая степень активности болезни Крона, неэффективность ранее проводимой терапии, наличие гормональной зависимости или резистентности к глюкокортикоидам, а также сахарного диабета, остеопороза с высоким риском развития компрессионного перелома позвоночника, врожденной агаммаглобулинемии. Инфликсимаб не применялся у детей с гнойными очагами инфекции, туберкулезом, при наличии абсцессов брюшной и параректальной области.

Все дети перед началом биологической терапии проходили комплексное обследование, которое включало оценку клинической картины, гематологических показателей (в т.ч. уровня гемоглобина и гематокрита, числа тромбоцитов, СОЭ, сывороточного уровня СРБ, лейкоцитарной формулы) и эндоскопические обследования (илеоколоноскопия, ЭГДС и видеокапсульную эндоскопию по показаниям). Эффективность терапии оценивалась по педиатрическому индексу активности болезни Крона PCDAI.

Клинически значимым ответом на проводимую терапию считалось снижение индекса PCDAI ≥ 15 баллов по сравнению с исходным при суммарном индексе PCDAI ≤ 30 баллов. Достижение клинической ремиссии нами считалось при PCDAI ≤ 10 баллов; утратой ответа на терапию инфликсимабом — увеличение PCDAI более чем на 15 баллов по сравнению с предыдущим или суммарный PCDAI > 30 баллов.

Комплексное обследование и эндоскопические исследования проводились до начала лечения, по окончании индукционного курса (перед 4 инфузией, на 14-й нед терапии), после 1 года терапии. Оценка PCDIA проводилась перед и после 1, 2, 3, 4 инфузии и через 1 год лечения (после 8 инфузии) (табл.).

Помимо PCDIA перед началом терапии, после индукционного курса, также проводилась оценка состояния слизистой оболочки кишечника по данным эндоскопических исследований. Применялись эндоскопический индекс активности болезни Крона (CDEIS) и простой эндоскопический индекс SES-CD. Эндоскопическая ремиссия или полное заживление слизистой оболочки нами констатировались при отсутствии эрозивно-язвенных дефектов, гиперемии и «смазанности» сосудистого рисунка и контактной кровоточивости СО кишечника.

В исследование вошли 33 ребенка с болезнью Крона, среди которых преобладали мальчики (20). Возраст детей на момент включения составлял от 6 до 18 лет, средний возраст — $13 \pm 0,6$ лет. Длительность заболевания до назначения биологической терапии в среднем составила $39 \pm 0,8$ мес, однако этот показатель варьировал от 4 мес до 5 лет (рис. 1).

Воспалительная форма болезни Крона была диагностирована у 12 детей (37%), свищевая — у 9 (27%), стенозирующая — у 10 (30%), смешанная форма (сочетание свищей и стриктур) — у 2 (6%) пациентов.

Сочетанное поражение аноректальной области и других отделов кишечника встречалось у 15 больных, из них у 10 были диагностированы параректальные свищи (как единичные, так и множественные), у 5 наблюдалось формирование хронических парапроктитов, поражение аноректальной области в виде язв-трещин.

Высокая степень активности (индекс PCDIA > 30) была диагностирована почти у всех 32 детей, только у 1 ребенка наблюдалась умеренная степень активности (PCDIA 25 баллов).

Таблица. Исходные характеристики больных

Показатель	Значения
Соотношение: мальчики/девочки	20/13
Форма БК:	
воспалительная	12 (38%)
свищевая	9 (27%)
стенозирующая	10 (30%)
смешанная	2 (6%)
Возраст пациентов, лет	13 ± 0,6
Локализация БК:	
тонкая кишка	3
подвздошная кишка	5
толстая кишка	5
подвздошная и толстая кишка	19
верхние отделы ЖКТ	4
аноректальная область	15
Препараты, применявшиеся до лечения инфликсимабом:	
месалазин	32
азатиоприн	13
системные ГК	20
топические ГК	5
метотрексат	1

Примечание. БК — болезнь Крона; ГК — глюкокортикоиды.

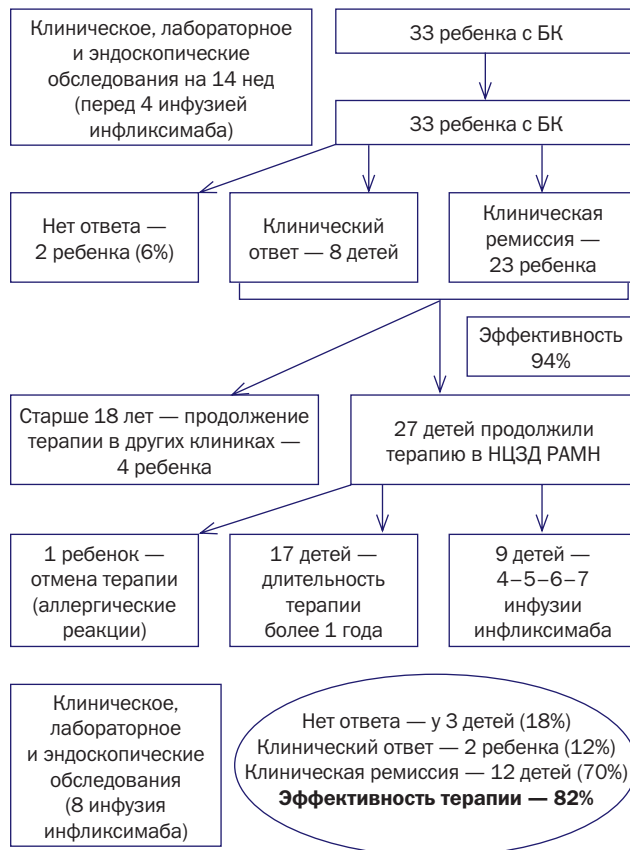
Все пациенты постоянно получали противовоспалительные препараты: 5-аминосалициловую кислоту в дозе 50–60 мг/кг массы тела в сут, 14 детей — иммунодепрессанты (1 — метотрексат, 13 — азатиоприн). Системные ГК до начала биологической терапии получали 20 детей, у 5-ти на момент назначения ИНФ проводилась терапия местными топическими кортикостероидами (будесонид). Высокая воспалительная активность при обследовании свидетельствовала о формировании у детей данной группы гормональной зависимости. Из 33 больных не получали ГК 8 детей. У 1 ребенка помимо болезни Крона был диагностирован сахарный диабет 1 типа, у 1 — агаммаглобулинемия, у 6 детей, по данным рентгенологической денситометрии (двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), — остеопороз (Z-score — 4,6), что являлось показателем высокого риска развития компрессионного перелома позвоночника.

Всем 33 детям были проведены 3 и более инфузии ИНФ. Стандартная доза составила 5 мг/кг массы тела на введение по классической схеме 0, 2, 6 нед (индукционный курс). В течение года 17 больных получали препарат каждые 8 нед.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc.) Результаты представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Достоверность различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Стьюдента, критерию Манна–Уитни.

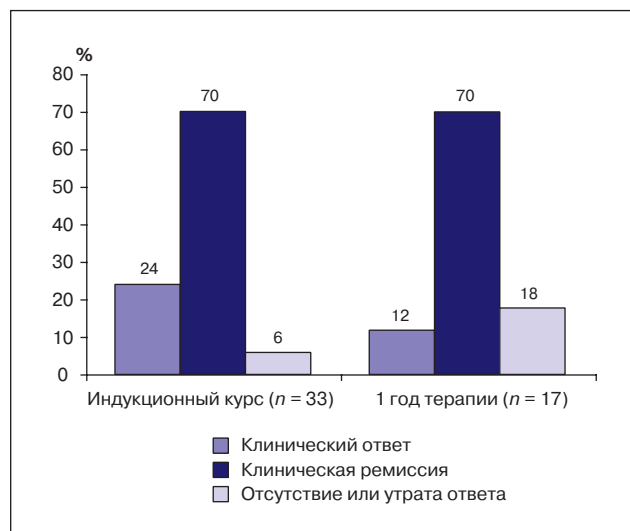
РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем детям проведены 3 внутривенные инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по стандартной схеме 0, 2, 6 нед. Уже после первого введения индекс PCDA уменьшился с 47,5 (медиана) до 32,5 баллов, а после окончания индукционного курса (3 введения) — до 9 баллов,

Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание. БК — болезнь Крона.

что соответствует клинической ремиссии болезни Крона ($p < 0,001$). Клиническая ремиссия наблюдалась у 23 (70%), клинический ответ — у 8 детей (24%). У 2 пациентов индекс активности не снизился и перед 4 инфузией составил 40–70 баллов, что было расценено как первичная резистентность к ИНФ и послужило причиной отмены препарата. Таким образом, клиническая эффективность индукционного курса составила 94% (рис. 2).

Рис. 2. Эффективность биологической терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона (в %)



Ремикейд®
ИНФЛИКСИМАБ

ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД® (инфликсимаб). Селективный иммунодепрессант. Регистрационный номер ЛС – П N012948/01-251209. Ремикейд® является химерным соединением на основе гибридных мышьяных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд® обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНОα), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. Показания к применению: Ревматоидный артрит, болезнь Крона у взрослых, болезнь Крона у детей и подростков, язвенный колит, анкилозирующий спондилоартрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие экзогенные белки, а также на любой из неактивных компонентов препарата. Тяжелый инфекционный процесс, например, сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция. Сердечная недостаточность – тяжелая или средней степени тяжести. Беременность и грудное вскармливание. Возраст менее 18 лет. Способ применения и дозы. Лечение ревматоидного артрита: первоначальная разовая доза Ремикейда составляет 3 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у взрослых: Ремикейд® вводят однократно в дозе 5 мг/кг. Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение язвенного колита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг для достижения эффекта от лечения. Лечение анкилозирующего спондилоартрита: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Лечение псориаза: первоначальная доза Ремикейда составляет 5 мг/кг. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным аспираторным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. До начала лечения Ремикейдом больного следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в том числе необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у больного в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом. Кроме того, необходимо оценить целесообразность проведения скрининг-тестов (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелых больных и больных с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба. При подозрении на активный туберкулезный процесс, лечение следует прекратить до установления диагноза и, при необходимости, проведения соответствующего лечения. При выявлении латентного туберкулеза следует принять меры, чтобы не допустить активизации процесса, а также следует оценить соотношение польза/риск перед принятием решения о назначении Ремикейда этому больному. Введение Ремикейда должно осуществляться под наблюдением врача, имеющего опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита, псориазического артрита или воспалительных заболеваний кишечника. Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроенным стерильным аспираторным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания: Ремикейд® при введении может вызывать развитие острых аллергических реакций (немедленного типа) и аллергических реакций замедленного типа. Время развития этих реакций различно. Острые инфузионные реакции могут развиваться немедленно или в течение нескольких часов после введения. Для раннего выявления возможной острой реакции на введение Ремикейда больного следует тщательно наблюдать во время и в течение как минимум 1-2 часов после инфузии препарата. При появлении острой инфузионной реакции введение препарата должно быть немедленно остановлено. Оборудование и медикаменты для экстренного лечения (адреналин, антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, аппаратура для искусственной вентиляции легких) должны быть подготовлены заранее для немедленного применения в случае необходимости. Побочные явления. Частые (<1:10 - >1:100): инфузионные реакции, боль в груди, повышенная утомляемость, лихорадка; крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи; вирусная инфекция (грипп, герпес); реакции по типу сыпороточной болезни, головная боль, вертиго, головокружение; приливы, инфекции дыхательных путей, синусит, одышка; боль в животе, диарея, тошнота, диспепсия; повышение печеночных трансаминаз. Нечастые (>1:1000 - <1:100): абсцесс, целлюлит, грибковая инфекция, сепсис, бактериальная инфекция, туберкулез, мейбомит (ячмень), синдром волчанки, аллергические реакции со стороны дыхательного тракта, анафилактические реакции, образование аутоантител, изменение фактора комплемента, анемия, лейкопения, лимфаденопатия, лимфопатоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндотелит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, эхиоз/гематома, гипертония, гипотензия, обморок, петиши, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-пищеводный рефлюкс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорея, буллезная сыпь, фурункулез, гиперкератоз, розовые угри, бородавки, нарушение пигментации кожи, алопеция, миалгия, артралгия, боль в спине, инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, вагинит, отек, боль, озноб, замедленное заживление ран, реакции в месте инъекции, анафилактические реакции. Редкие (>1:10000 - <1:1000): менингит, тахикардия, выпот, плевральный стеноз или перфорация кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, гепатит, образование гранулематозных узлов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, коксидиоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сыпороточная болезнь, васкулит, панцитопения, демиелинизирующее заболевание (бассенный склероз, ретробульбарный неврит), синдром Гийена-Барре, нейропатия, чувство онемения или покалывания, эпилептические припадки, интерстициальный пневмонит/фиброз, панкреатит, васкулит (преимущественно кожный), гепатит. Хранение и транспортировка. В недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8°C, не замораживать. Транспортировать при такой же температуре. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение не более 48 часов. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности! Условия отпуска из аптеки – по рецепту.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 115093, г. Москва, Павловская ул., д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94
www.merck.com

03-2013-RMC-03-2011-RUS-010-JA



Через 1 год от начала терапии (54 неделя/8 инфузия) ее эффективность составила 82%. Ремиссия на 54 нед лечения наблюдалась у 12 из 17 детей (70%), клинический ответ (PCDIA < 15 баллов) — у 2 пациентов (12%). У 3 больных (18%) наблюдалось обострение болезни Крона с увеличением PCDIA до 47,5 баллов, что было расценено как развитие вторичной резистентности и утрата ответа на ИНФ.

Одним из важных критериев эффективности биологической терапии является снижение дозы или отмена ГК. До начала терапии 20 детей получали системные ГК, 5 — топические. По окончании индукционного курса топические ГК были отменены у всех детей. Отмена системных глюкокортикоидов проводилась постепенно, после индукционного курса. Полностью отменить преднизолон удалось у 5 детей, у 15 его доза была снижена

Рис. 3. Глюкокортикоидная терапия на фоне лечения инфликсимабом

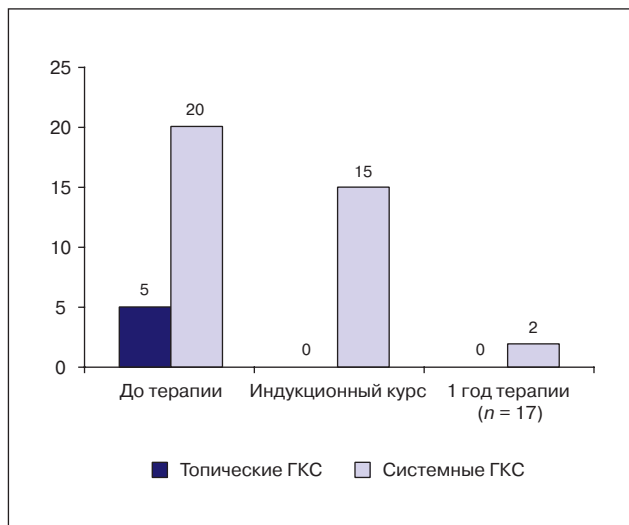
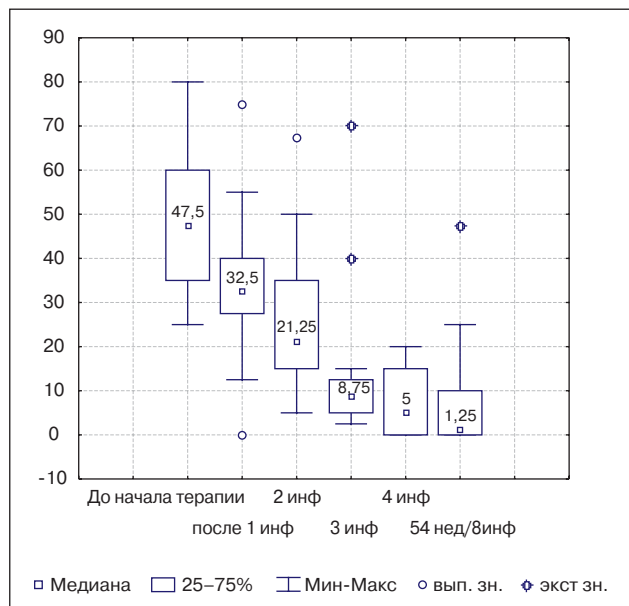


Рис. 4. Динамика PCDIA на фоне терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона



Примечание. PCDIA — педиатрический индекс активности болезни Крона.

до поддерживающей (не более 0,5 мг/кг). На 54-й нед преднизолон для перорального приема был отменен у 9 из 11 детей. Только у 2 пациентов, у которых не удалось достичь ремиссии, лечение преднизолоном было продолжено в поддерживающих дозах (рис. 3).

Из других лабораторных показателей, не входящих в PCDIA, большое значение имеет уровень СРБ в сыворотке крови. Повышение сывороточного уровня СРБ свидетельствует о сохранении или активации воспалительного процесса в кишечнике и может являться дополнительным маркером активности болезни Крона. Исходный уровень СРБ был в пределах нормы у 4 детей, у остальных он был повышен. После индукционного курса лечения инфликсимабом показатель медианы СРБ снизился до 2,62 мг/л. У детей, не ответивших на терапию, уровень сывороточного СРБ сохранялся повышенным. Аналогичная картина наблюдалась и после года терапии. У трех детей, утративших ответ на ИНФ, уровень СРБ в сыворотке крови был повышен, у остальных пациентов он соответствовал нормальным значениям (рис. 4).

Эндоскопические исследования всем детям проводились перед началом терапии, перед 4 инфузией и через год.

По данным эндоскопического обследования, наиболее часто встречалось поражение тонкой кишки — у 29 (88%), реже — толстой кишки — у 25 детей (76%). У 2 больных отмечалось тотальное поражение всего ЖКТ (пищевода, желудка, 12-перстной, тонкой и толстой кишки), а также аноректальной области.

У 80% (27) детей наблюдалось одновременное поражение различных отделов (2-х и более) пищеварительного тракта. У 6 (20%) — изолированное поражение одного сегмента ЖКТ: у 2-х — терминальный илеит; у 2-х — поражение тонкой кишки; у 2-х — толстой кишки без вовлечения аноректальной области.

При оценке по индексу CDEIS у всех детей отмечалась высокая степень активности болезни Крона. Медиана CDEIS составила 32 балла из 44 возможных. Язвенное поражение слизистой оболочки встречалось у 30 (90%) больных, причем у 25 (75%) из них при локализации язвенного воспаления в различных отделах распространенность поражения превышала 10 см в каждом затронутом сегменте кишечника (рис. 5).

При использовании простого эндоскопического индекса (SES-CD) медиана составила 11 баллов из 14 возможных. Причем у 16 (48%) детей число баллов было максимальным (11–14), что свидетельствовало о крайне высокой эндоскопической активности с протяженностью изъязвленной поверхности более 30% и наличием множественных стенозов, непроходимых для эндоскопа (рис. 6).

Через 14 нед от начала лечения при проведении контрольной эндоскопии суммарный индекс CDEIS снизился с 32 до 16 баллов. У 8 детей (24%) индекс был равен 0, что указывает на достижение эндоскопической ремиссии. PCDIA в данной группе также был ниже 10 баллов, что соответствовало клинической ремиссии. У остальных 25 (75%) детей сохранялось эрозивно-язвенное поражение кишечника, но интенсивность и протяженность воспаления значительно уменьшились. У 6 пациентов (18%) CDEIS оставалось высоким — более 32 баллов. В этой группе у 2 детей с начала терапии ИНФ не было получено клинического ответа, у остальных в течение 54 нед отмечалась положительная динамика состояния с последующей утратой эффективности лечения ИНФ (рис. 7).

Рис. 5. Динамика сывороточного уровня СРБ на фоне терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона

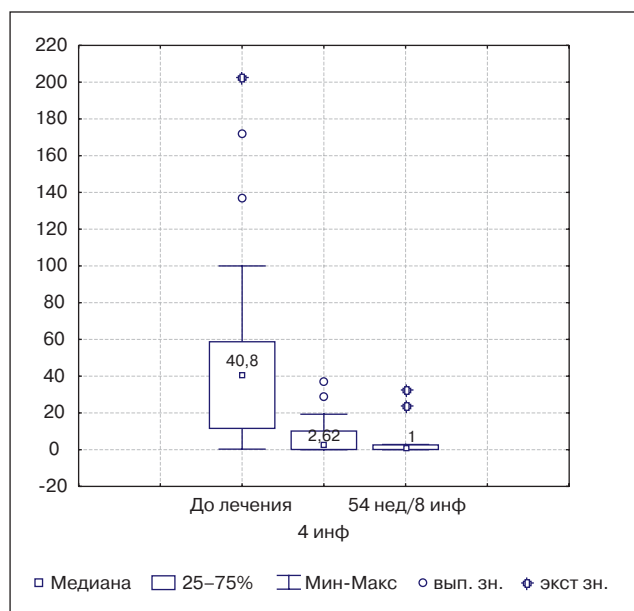
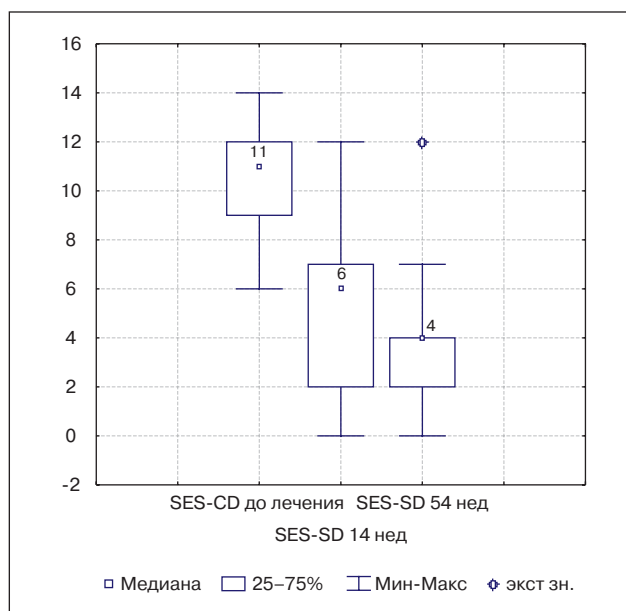


Рис. 6. Динамика SES-CD на фоне терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона



Примечание. SES-CD — простой эндоскопический индекс болезни Крона.

Рис. 7. Показатели эндоскопической ремиссии на фоне лечения инфликсимабом у детей с болезнью Крона

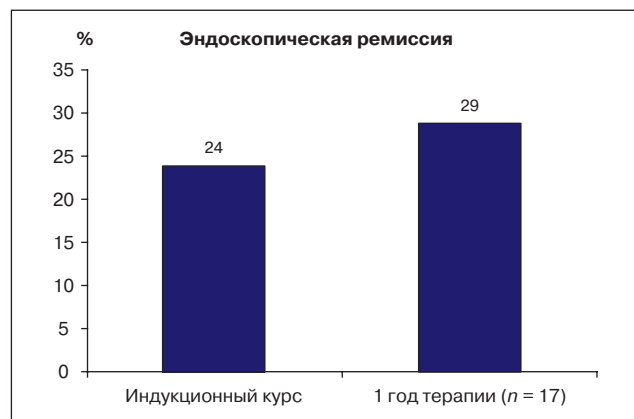
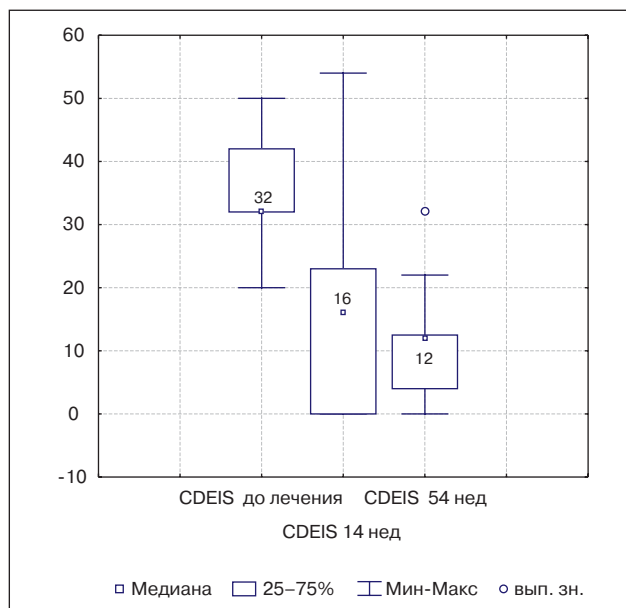


Рис. 8. Динамика CDEIS на фоне терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона



Примечание. CDEIS — эндоскопический индекс болезни Крона.

На 52 нед эндоскопические исследования были выполнены у 17 детей. Индекс CDEIS снизился до 12, SES-CD — до 4 баллов. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 5 из 17 детей (29%) (из них только у 1 — на 14 нед). Высокая эндоскопическая активность с эрозивно-язвенным поражением нижних отделов кишечника наблюдалась у 2 детей, резистентных к терапии (рис. 8).

Таким образом, после индукционного курса эндоскопическая ремиссия (полное заживление СО) была зарегистрирована у 24% детей, на 54 нед — у 29% пациентов.

Следует выделить группу (7 детей) со стенозирующей формой БК. Наличие стенозов резко ухудшили течение и прогноз заболевания: эндоскопическая ремиссия в данной группе не была достигнута, однако отмечалось увеличение диаметра кишечника в месте стеноза за счет уменьшения воспалительного инфильтрата и заживление язвенных дефектов, однако полного исчезновения стриктур нами не наблюдалось ни в одном случае.

Аллергические реакции во время инфузии инфликсимаба были отмечены у 3 детей в виде гиперемии кожи и мелкоточечной папулезной сыпи. Данные проявления купировались самостоятельно, однако повторное введение инфликсимаба этим детям проводилось на фоне в/в инфузии ГК. У троих детей (9%) во время инфузии наблюдалось снижение АД, тошнота, рвота, затрудненное дыхание. При уменьшении скорости инфузии и введении преднизолона (30 мг в/в струйно) у двух детей побочные явления были купированы, инфузия ИНФ была продолжена. У одного ребенка (3%) из-за развития аллергических реакций терапия ИНФ отменена.

Инфекционных заболеваний, требующих отмены терапии ИНФ, на протяжении исследования не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования показали, что после индукционного курса эффективность применения ИНФ составила 94%. При этом клиническая ремиссия выявлена у 70% детей. Эти данные сопоставимы с результатами исследования REACH, в котором клинический ответ после индукционного курса составил 84%, а клиническая ремиссия наблюдалась у 59% детей. Поддерживающая терапия (введение ИНФ каждые 8 нед) на 54 нед позволила достигнуть клинической ремиссии у 70% детей, что выше, чем в REACH (55,8%). Это объясняется применением инфликсимаба в комбинации с азатиоприном, который не индуцирует ремиссию, но поддерживает ее. Дополнительным критерием эффективности биологической терапии является уменьшение числа больных, получающих ГК. Через год от начала лечения инфликсимабом у 9 из 11 больных ГК удалось полностью отменить.

К сожалению, в исследованиях, посвященных эффективности ИНФ у детей, крайне редко проводится эндоскопическое подтверждение ремиссии при болезни Крона. В исследовании SONIC, проведенном у взрослых пациентов, заживление СО нижних отделов кишечника наблю-

дилось у 44% больных на комбинированной терапии (инфликсимаб + азатиоприн) на 26 нед. В нашей работе достичь эндоскопической ремиссии (полного заживления слизистой оболочки) после индукционного курса удалось только у 24% детей, а на 54 нед — у 29% пациентов. В исследовании F. Schnitzler заживление слизистой оболочки кишки на 26 нед было диагностировано у 43% пациентов, однако доля больных, получавших ГК до начала лечения, в этом исследовании составила 13,6% в отличие от нашей группы — 75%. Многочисленные работы подтверждают отрицательное влияние гормонов в качестве поддерживающей терапии на заживление слизистой оболочки. В настоящее время, согласно консенсусу ECCO, ГК рекомендованы только для индукции ремиссии. Еще одной особенностью детского возраста является отставание эндоскопической ремиссии от клинической, однако эндоскопическая ремиссия всегда сопровождается и клинико-лабораторной ремиссией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфликсимаб эффективен как для индукции ремиссии, так и для ее поддержания при болезни Крона. Применение антиФНО терапии у детей с болезнью Крона позволяет отменить глюкокортикоиды, добиться заживления слизистой оболочки кишечника, изменить течение заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vilar P., de Carly J.M., Acuna C.E. et al. Infliximab in paediatric inflammatory bowel disease // JCC. — 2007; 1: 2–9.
2. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Gert Van Assche et al., Eduard Stange for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) // Journal of Crohn's and Colitis. — 2010; 4: 7–27.
3. Griffiths A.M. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2004; 18 (3): 509–523.
4. Feagan B.G. Infliximab in the treatment of Crohn's disease // Scand J. Gastroenterol. — 2000; 14 (Suppl. C): 6B.
5. Van Deventer S. Targeting TNF- α a key in the inflammatory process in Crohn's disease — the mechanism of action of infliximab // Aliment Pharmacol Ther. — 1999; 13 (Suppl.): 43–48.
6. Van A.G., Vermeire S., Rutgeerts P. Mucosal healing and anti-TNFs in IBD // Curr. Drug Targets. — 2010; 11: 227–233.
7. Cornillie F., Shealy D., D'Haens G. et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease // Aliment Pharmacol. Ther. — 2001; 15: 463–473.
8. de Ridder L., Benninga M.A., Taminiau Jan A.J.M. et al. Infliximab Use in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2007; 43: 3–14.
9. Targan S., Hanauer S., Van Deventer S. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease // N. Engl. J. Med. — 1997; 337: 1029–1035.
10. Baldassano R.N., Vasiliauskas V., Braegger C.P. et al. A multicenter study of infliximab (anti-TNF α antibody) in treatment of children with active Crohn's disease // Gastroenterology. — 1999; 116: A665.
11. Sterhes M.C., Speranski M.A., Manula P. et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximad for Crohn's disease at pediatric bowel disease center // Am.J. Gastroenterol. — 2003; 98 (1): 104–111.
12. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. ACCENT 1 Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial // Lancet. — 2002; 359: 1541–1549.
13. Present D.H., Rutgeerts P., Targan S. et al. Infliximab to the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease // N. Engl. J. Med. — 1999; 340: 1398–1405.
14. Colombel J., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy // Gut. — 2008; 57 (Suppl. II): A-1.
15. Hyams J., Granball W., Kugathasan S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children // Gastroenterology. — 2007; 132 (3): 863–873.
16. Froslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A. et al. The IBSEN Group. Mucosal Healing in inflammatory Bowel Disease: results from a Norwegian population-based cohort // Gastroenterology. — 2007; 133: 412–422.
17. Hyams J.S., Mandel F., Ferry G.D. et al. Development and validation of Pediatric Crohn's disease activity index // J. Pediatr Gastroenterol. Nutr. — 1991; 12: 439–447.
18. Mary J.Y., Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study (GETAID) // Gut. — 1989; 30 (70): 983–989.
19. Schnitzler F., Fidler H., Ferrante M. et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease // Inflamm Bowel Dis. — 2009; 15 (9): 1295–1301.
20. Cheifetz A., Smedley M., Martin S. et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience // Am. J. Gastroenterol. — 2003; 98: 1315–1324.
21. Gardam M.A., Keystone E.C., Menzies R. et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management // Lancet Infect Dis. — 2003; 3: 148–155.