

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА И ОЦЕНКИ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ У ДЕВОЧКИ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Федулова Э.Н., Потехин П.П., Шумилова О.В., Широкова Н.Ю., Федорова О.В., Тутина О.А., Медянцева Г.В., Богомолов А.Р.

ФГБУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Минздравсоцразвития России

Неспецифический язвенный колит по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра относится к группе хронических неинфекционных поражений толстой кишки и определяется как рецидивирующее заболевание неясной этиологии, характеризующееся геморрагическим воспалением толстой кишки с развитием местных и системных осложнений. Патогенез НЯК представляет собой каскад самоподдерживающихся патофизиологических реакций: адаптационно-микроциркуляторных, гипоксически-метаболических, аутоиммунного воспаления и дисбиотических нарушений, развивающихся на фоне генетических особенностей организма под влиянием неблагоприятных воздействий факторов внешней среды [1].

Учитывая представленную концепцию, терапия язвенного колита предусматривает воздействие на все её звенья: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительное действие, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, иммунокоррекция, снятие психо-эмоционального напряжения.

Основное место в лечении НЯК занимает противовоспалительная терапия, направленная на разрыв «порочного круга» воспалительных реакций. В педиатрической практике до настоящего времени

основными в лечении оставались препараты первой линии — производные 5-аминосалициловой кислоты, второй линии — кортикостероиды и цитостатики. При их неэффективности, а также развития осложнений — колэктомия [2, 3].

При определении показаний к терапии и оценке её эффективности специалисты в основном опираются на клиническую картину заболевания, что достаточно субъективно, так как зависит от опыта врача и контактности пациента. С целью большей объективизации приняты различные индексы активности, в педиатрической практике — это индекс PUCAI, согласно которому оцениваются такие симптомы как боль в животе, гемоколит, консистенция кала, частота стула, ночные дефекации, уровень двигательной активности в баллах [4]. Существуют также эндоскопические индексы, наиболее известный из них — индекс Рахмилевича. Однако клинические и даже эндоскопические критерии не отражают в полной мере изменения, происходящие в органе-мишени - слизистой оболочке толстой кишки, и только морфологическое исследование позволяет это сделать. Поэтому в определении показаний к назначению той или иной терапии анализ колонобиоптатов должен занять основное место. К тому же главная цель лечения при язвенном колите - это достижение полной ремиссии, которая

включает в себя клиническую, эндоскопическую и гистологическую составляющие.

Из всего арсенала средств, применяемых при этой патологии у детей в настоящее время в нашей стране, ремиссия может быть достижима на производных 5-аминосалициловой кислоты только при лёгких формах язвенного колита. В случае тяжелого заболевания препаратом выбора для заживления слизистой является азатиоприн, действие которого отсрочено, он обладает плохой переносимостью и вызывает множество побочных эффектов, связанных с его токсичностью.

В последние годы новое направление в лечении тяжелых форм ВЗК и, в частности, язвенного колита - антицитокиновая терапия. Наиболее изученным препаратом, прошедшим множество клинических испытаний, является инфликсимаб (ремикеид). Он представляет собой химерные антитела к человеческому ФНО α — провоспалительному цитокину, являющемуся ключевым в запуске и поддержании воспалительного процесса при ВЗК. Его экспрессия повышена при разных иммуновоспалительных заболеваниях, включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. У взрослых больных ВЗК успешно апробирована антицитокиновая терапия инфликсимабом для индукции и поддержания ремиссии и как альтернатива хирургическому лечению [5, 6]. Доказано, что ремикеид вызывает заживление слизистой оболочки, улучшает качество жизни и, что важно, снижает потребность в хирургических вмешательствах и госпитализациях. АСТ 1 и АСТ 2 - это самые крупные клинические исследования, в которых изучалась эффективность этого препарата у больных НЯК [7].

В нашей стране инфликсимаб (ремикеид) официально разрешен для лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых при неэффективности традиционной терапии, у детей - для лечения болезни Крона с 6-летнего возраста. Возникает необходимость расширения показаний к его назначению и выделения для этого объективных критериев, в связи с чем нами предпринята попытка выделения таких критериев [8, 9].

Представляем клинический пример определения показаний к назначению инфликсимаба, основанных в том числе и на морфологических данных, а также продемонстрируем эффективность этого препарата в достижении гистологической ремиссии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита.

Пациентка П., 14 лет, поступила в Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии с предварительным диагнозом: дистальный язвенный колит. Направлена на дообследование и лечение из детской городской больницы г.Н.Новгорода.

Из анамнеза известно, что девочка больна с августа 2006 года, когда впервые появился частый жидкий стул, по поводу чего была госпитализирована в инфекционную больницу. На фоне

стационарного лечения с диагнозом: острая кишечная инфекция неуточненной этиологии было достигнуто временное улучшение. По окончании курса терапии, завершено амбулаторно, состояние девочки вновь ухудшилось — нарасла слабость, участился стул и изменился характер кала (жидкий с примесью слизи). В декабре 2006 года она была госпитализирована в соматическое отделение детской городской больницы в виду резкого ухудшения состояния — слабость, частый (более 10 раз) жидкий стул с примесью слизи и крови. При проведении RRS обнаружены признаки дистального язвенного колита и девочка была направлена в НИИ детской гастроэнтерологии на обследование и лечение.

При поступлении в институт (февраль 2007 года): состояние ближе к тяжелому. В анализах крови: палочкоядерный сдвиг (до 39%), лейкоцитоз ($20 \times 10^9 / л$), ускоренное СОЭ (40 мм/ч), анемия (Hb -108 г/л). Проведенная колоноскопия под наркозом выявила патогномичные признаки, характерные для неспецифического язвенного колита (тотальный язвенный колит, активность 3 степени) (рис.1 — иллюстрации к статье на цв. вклейке).

По данным морфологического исследования:

Подвздошная кишка. Высота ворсинок снижена, определяются участки со столбчатой поверхностью слизистой оболочки и отсутствием апикальнозернистых клеток в крипталном слое. Лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки умеренно выражена.

По отделам толстой кишки: в наложениях на слизистой оболочке определяются ПЯЛ, поверхностный эпителий и эпителий крипт содержит многочисленные эозинофильные гранулоциты, крипты распределены неравномерно, выявляются «крипт-абсцессы» в нескольких криптах, усиленная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов.

Заключение: неспецифический язвенный колит, гистологическая активность 3 степени.

Девочке была назначена инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная и симптоматическая терапия. Положительный клинический эффект был достигнут на фоне базовой терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты в дозе 3 гр/сут.

В течение 6 месяцев динамического наблюдения на фоне терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты было констатировано непрерывно-рецидивирующее течение заболевания: клинически — периодическое разжижение стула с примесью слизи, прожилок крови, лабораторно — умеренная гуморальная активность в гемограмме, признаки гемоколита по данным копроскопии. Резкое ухудшение состояния было отмечено в конце сентября

2007 года. На фоне нарушения безмолочной диеты появились боли в животе, стул до 4 раз в день с примесью слизи и крови. При поступлении в стационар состояние девочки по заболеванию расценено как тяжелое: отмечалась выраженная вялость, слабость, снижение аппетита, стул до 5-6 раз жидкий, со слизью и значительной примесью темной и алой крови (до 10 мл). Кожные покровы бледные, сухие, видимые слизистые чистые. Отмечена приглушенность сердечных тонов. Живот умеренно вздут, болезненный по ходу толстой кишки. Печень + 1,5 см от края реберной дуги по средне-ключичной линии, край эластичный, безболезненный. Селезенка не увеличена. Лабораторно: в гемограмме - ускорение СОЭ до 45 мм/ч, палочкоядерный сдвиг до 14 % на фоне умеренного лейкоцитоза до 10×10^9 /л. По данным колоноскопии — 1 степень активности воспалительного процесса в толстой кишке, с минимально выраженными признаками воспаления в прямой кишке, слабо выраженные признаки «колонизации» терминального отдела подвздошной кишки.

По данным морфологического исследования установлено, что идентичная гистологическая картина с гнойными наложениями на поверхности слизистой оболочки определяется во всех отделах толстой кишки с обнаружением «крипт-абсцессов», лимфоплазматической инфильтрацией собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов (рис.2). Кроме того, в сигмовидной кишке обнаружены «крипт-абсцессы» в деформированной крипте (рис.3).

Общее заключение: неспецифический язвенный колит, гистологическая активность 2-3 степени.

По тяжести состояния и в связи с неэффективностью препаратов 5-аминосалициловой кислоты был назначен преднизолон из расчета 1 мг/кг. На фоне гормонотерапии получена положительная клиническая динамика, однако при попытке снизить дозу — вновь ухудшение. С целью преодоления гормонозависимости был назначен азатиоприн, который отменили из-за обострения панкреатита.

В апреле 2009 года девочка была повторно госпитализирована в институт с целью решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледноватые, умеренно сухие. Видимые слизистые чистые. Аэро- и гемодинамика без особенностей. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу толстой кишки. Печень + 2 см от края реберной дуги по средне-ключичной линии, край безболезненный, селезенка не пальпируется. Стул до 3 раз в день, жидкий, с примесью слизи, прожилками крови. Лабораторно: в гемограмме - ускорение СОЭ до 25 мм/ч, палочкоядерный сдвиг до 39 % (юные — 1 %), лейкоциты - $6,1 \times 10^9$ /л. По данным колоноскопии - 1 степень активности, с выраженными признаками колонизации терминального отдела подвздошной кишки (рис.4).

Данные морфологического анализа: при исследовании срезов подвздошной кишки определяются участки с резко укороченными ворсинками и единичными клетками Панета в криптах, в собственной пластинке выявляются лимфоциты, плазмоциты, немногочисленные эозинофильные гранулоциты.

По отделам толстой кишки в поверхностном эпителии определяются МЭЭ, обнаруживаются крипт-абсцессы. Собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами, немногочисленные ЭГ. В глубоком отделе СО определяется лимфоидный фолликул.

Кроме того, в нисходящем отделе и сигме поверхностный эпителий уплощен, содержит единичные МЭЭ. Определяются участки, лишенные крипт, выявляются кистозно измененные крипты с неровными контурами и присутствием в просвете ПЯЛ, а также «крипт-абсцессы» в деформированной крипте. Собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами, выявляются многочисленные ЭГ, обнаруживаются фокусы фибропластической активности. В основании крипт — клетки Панета (рис.5).

Заключение: язвенный колит, гистологическая активность 2 степени, в нисходящем отделе - гистологическая картина атрофического колита.

Таким образом, по данным клиники (гормонозависимое течение болезни), результатов эндоскопии («колонизация» подвздошной кишки) и морфологического исследования (поражение слизистой оболочки органосистемного уровня: вовлечение в патологический процесс подвздошной кишки и тонкокишечная метаплазия эпителия крипт толстой кишки дистальнее селезеночной кривизны, что расценено как агрессивный вариант патоморфоза язвенного колита) сделан вывод о неэффективности консервативной терапии, хирургами было выставлено показание к плановой операции. Однако на врачебном консилиуме было решено начать антицитокиновую терапию инфликсимабом из расчета 5 мг/кг по схеме (индукционный курс 0-2-6, затем каждые 8 недель).

На фоне индукционного курса была получена стойкая клинико-лабораторная динамика, удалось отменить гормоны. Эндоскопическая ремиссия, по данным RRS, отмечена после 6 инфузий инфликсимаба. Тотальная колоноскопия проводилась после 10 инфузий. При проведении ФКС (ноябрь 2010 года) сделано заключение о полной эндоскопической ремиссии (рис.6).

Исследование биоптатов подвздошной и разных отделов толстой кишки показало сохранение слабо выраженной преимущественно плазматической инфильтрации в слепой кишке, восходящем и сигмовидном отделах поперечно-ободочной кишки. Патогномичных признаков, характерных для язвенного колита, не выявлено. Надо полагать, что сохранение плазматической инфильтрации обусловлено тем, что плазматические клетки

существуют не менее четырех месяцев. В целом можно заключить о достижении гистологической ремиссии (рис.7).

Таким образом, морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита: феномен распространения патологического процесса на подвздошную кишку с формированием структурных особенностей, присущих слизистой оболочке толстой кишки, и феномен тонкокишечной

метаплазии в дистальных отделах толстой кишки могут служить одним из показаний к назначению инфликсимаба.

Проведение антицитокиновой терапии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита позволило не только отменить гормоны, но и предотвратить операцию, достичь клинико-эндоскопическую и гистологическую ремиссию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Копейкин В.Н.* Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: автореф. Дисс докт мед наук. - Москва. - 1996. - 45 с.
2. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Wilson et al. JPGN 2010;50: S14-S34
3. Consensus for Managing Acute Severe Ulcerative Colitis in Children: A Systematic Review and Joint Statement From ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN Am J Gastroenterol, 2011; doi: 10.1038/ajg.2010.481
4. *Turner D, et al.* Appraisal of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity index (PUCAI). Inflamm Bowel Dis 2009; 15:1218 - 1223
5. *Белоусова Е.А.* Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. — 128 с.
6. *Воробьев, Г.И.* Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Г.И. Воробьев, И.Л. Халиф // М.: Миклош, 2008. — 400 с.
7. *Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353:2462-2476.
8. *Потехин П.П., Обрядов В. П., Лукьянова Г. М., Рожденкин Е. А., Федулова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Медянцева Г.В.* Роль морфологического исследования в диагностике неспецифического язвенного колита у детей. Современные медицинские технологии, Н.Новгород, март 2010 - С.45-49
9. Способ определения степени тяжести неспецифического язвенного колита у детей Патент № 2383890 от 10.03.2010 Потехин П.П., Федулова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Тутина О.А., Лукьянова Г.М.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
 НЯК — неспецифический язвенный колит
 ФНО — фактор некроза опухоли
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 Hb — гемоглобин
 RRS — ректороманоскопия
 ФКС - фиброколоноскопия
 СО — слизистая оболочка
 МЭЭ — межэпителиальные эозинофилы
 Эг — эозинофильные гранулоциты
 ПЯЛ – палочкоядерные лейкоциты

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАЗНАЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБА И ОЦЕНКИ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ У ДЕВОЧКИ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ



Рис. 1. Данные колоноскопии. Февраль 2007 г.

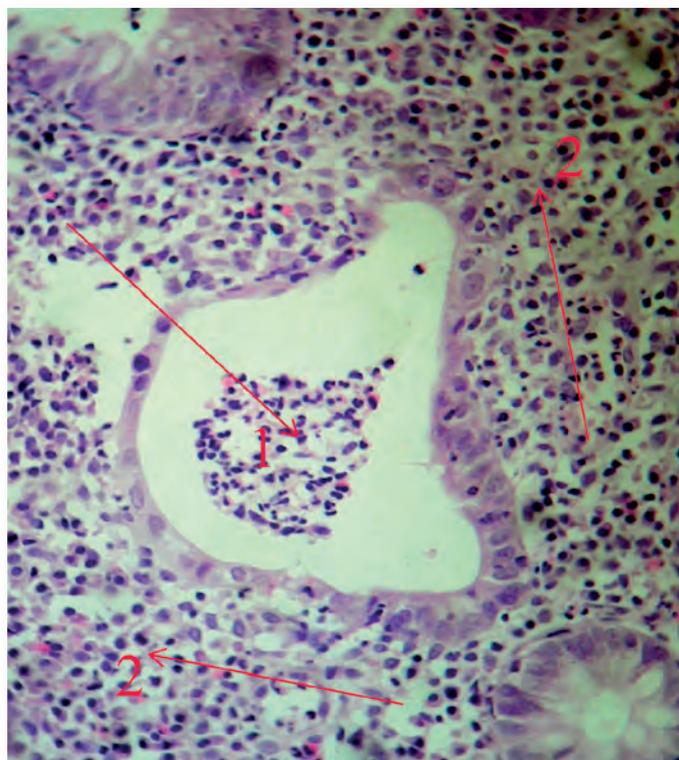


Рис. 2. Слизистая оболочка нисходящего отдела толстой кишки. «Крипт-абсцесс» (1), диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с повышенным содержанием эозинофильных гранулоцитов (2). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x10x40.

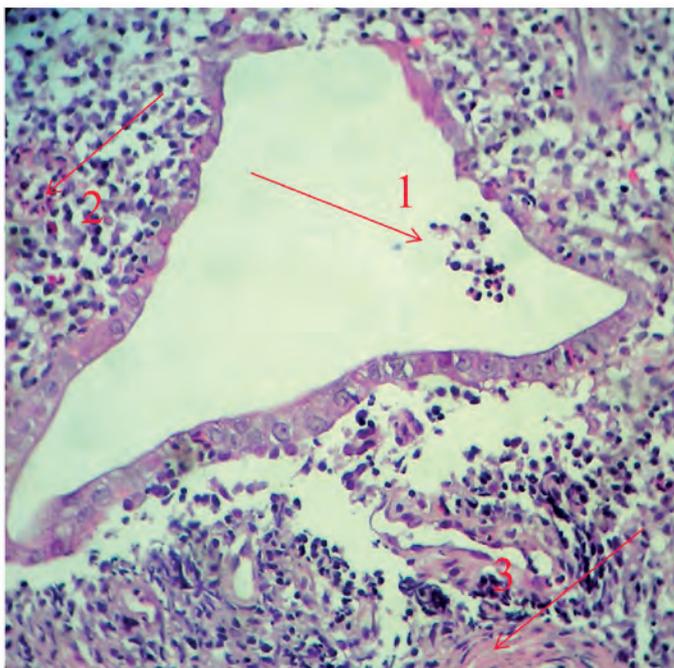


Рис. 3. Слизистая оболочка сигмовидного отдела толстой кишки: «крипт-абсцесс» в деформированной крипте (1), фокус эозинофильных гранулоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки (2), мышечная пластинка слизистой оболочки (3). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x10x40.



Рис. 4. Данные колоноскопии. Апрель 2009 г.

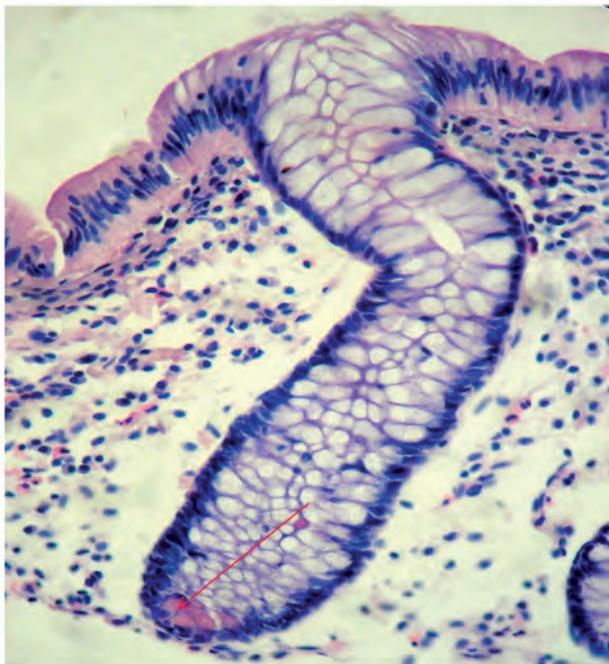


Рис. 5. Слизистая оболочка нисходящего отдела толстой кишки: клетки Панета в основании крипты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х10х40.

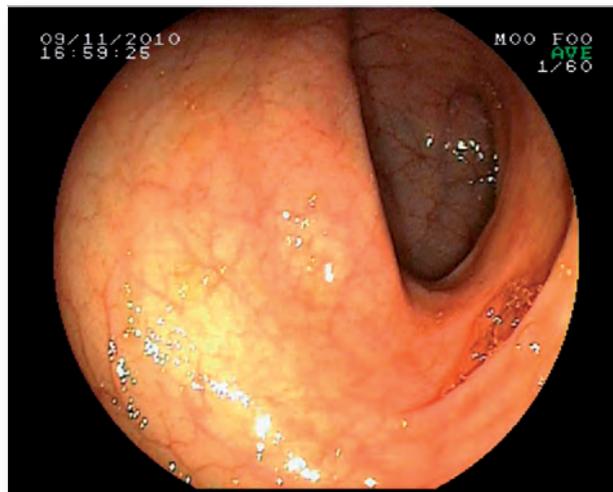


Рис. 6. Данные колоноскопии. Ноябрь 2010 г.

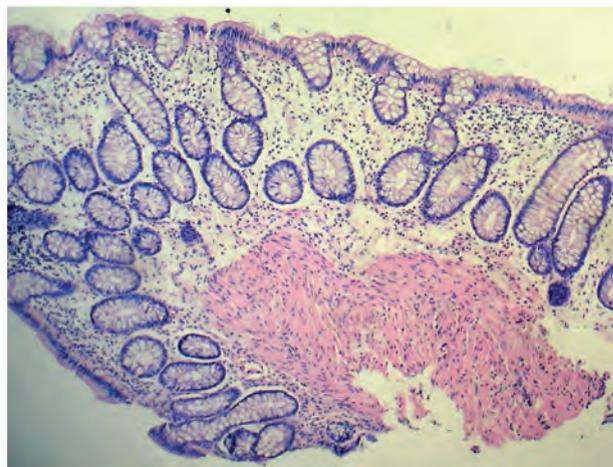


Рис. 7. Слизистая оболочка толстой кишки на этапе биологической терапии: без выраженных воспалительных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х10х10.