

Экспериментальная  
и клиническая гастро-  
энтерология 2014; 101  
(1):110-112

Eksperimental'naya  
i Klinicheskaya  
Gastroenterologiya 2014;  
101 (1):110-112

Измайловская детская  
городская клиническая  
больница филиал Морозов-  
ской ДГКБ ДЗ г. Москвы

Алиева  
Эльмира Ибрагимовна,  
д.м.н.

Dr. Aliyeva E. I.

E-mail:  
el-alieva@yandex.ru

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (клинические случаи)

Алиева Э.И.

### BIOLOGICAL THERAPY IN CHILDREN WITH IBD (clinical cases)

Aliyeva E. I.

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) являются одними из сложных болезней желудочно-кишечного тракта. Данные заболевания встречаются во всех возрастных группах, отличаются тяжелым течением, внекишечными проявлениями и серьезными осложнениями. Внедрение и оптимизация современных методов терапии у детей, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, являются очень актуальной проблемой.

Генно-инженерная биологическая или антицитокиновая терапия в последние годы успешно

применяется при болезни Крона и язвенном колите, позволяет добиться быстрого эффекта.

Инфликсимаб — первый препарат, доказавший свою эффективность при воспалительных заболеваниях кишечника, за счет избирательного подавления синтеза и активности фактора некроза опухоли. Препарат представляет собой химерные моноклональные антитела к фактору некроза опухоли и состоит на 25 % из мышинового белка и на 75 % из человеческого иммуноглобулина.

### Клинический случай 1

Девочка 15 лет; из анамнеза известно, что ранее развитие без особенностей: наследственность — не отягощена, перенесенные заболевания — ветряная оспа, респираторные инфекции. До начала заболевания жалоб на боли в животе, нарушений характера стула не отмечала. В конце января 2009 года (в возрасте 10 лет) впервые появилась примесь крови в каловых массах кашицеобразной консистенции, без повышения температуры, болевого синдрома. Участковым педиатром клинически диагностирована дизентерия, назначена антибактериальная терапия, однако состояние ребенка продолжало ухудшаться, появились лихорадка, боли в животе, частый жидкий стул с большим количеством алой крови. Ребенок госпитализирован в инфекционную больницу, откуда на вторые сутки, переведена в отделение хирургической реанимации с подозрением на кишечное кровотечение. С целью выявления источника кровотечения 14.02.2009 было выполнена колоноскопия. При колоноскопии на всем протяжении толстой кишки выявлен выраженный отек слизистой оболочки с множественными язвенными дефектами на разных стадиях развития, открытые фибрином и окруженные геморрагиями.

Ребенку был поставлен диагноз: язвенный колит (тяжелая форма, панколит, выраженная активность), кишечное кровотечение.

Проводилась инфузионная, антибактериальная, гемостатическая и гормональная (преднизолон в дозе 30 мг/сут) терапия. На фоне такой терапии удалось достигнуть стабилизации состояния ребенка в виде уменьшения симптомов интоксикации, купирования абдоминального синдрома. Для дальнейшего лечения 03.03.2009 девочка переведена в гастроэнтерологическое отделение Измайловской ДГКБ.

Состояние при переводе оценивалось как тяжелое: жалобы на боли в животе и слабость, субфебрильную лихорадку. При осмотре отмечалось выраженная бледность кожных покровов, акроцианоз. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца несколько приглушены, тахикардия. Живот умеренно

вздут, доступен пальпации, болезненность по ходу толстой кишки. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул до 10 раз в сутки, жидкий, без каловых масс, с большим количеством крови (алой и в виде темных сгустков).

В условиях реанимационного отделения продолжена массивная инфузионная терапия с повторными переливаниями эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы в сочетании с антибактериальной и гормональной терапией. Девочка была переведена на полное парентеральное питание. Однако, несмотря на проведение интенсивной терапии, состояние девочки оставалось тяжелым за счет сохраняющихся явлений эндотоксикоза, тяжелой анемии, электролитных и метаболических нарушений на фоне продолжающегося активного кишечного кровотечения. По данным колоноскопии от 12.03.2009, слизистая подвздошной кишки розовая, просвет сохранен. Илеоцекальный клапан обычной формы, сомкнут, ориентирован в купол слепой кишки. Слизистая слепой кишки пестрая, отечная, видны единичные язвы с грануляциями по краям и псевдополипы. Слизистая оболочка восходящей, поперечноободочной, нисходящей кишки гиперемирована, отечная с множественными язвами и псевдополипами. Просвет местами сужен и деформирован. Слизистая сигмовидной кишки с множественными язвами и псевдополипами, сосудистый рисунок отсутствует. На всем протяжении толстой кишки визуализируется кровотечение из слизистой.

При морфологическом исследовании биоптатов определяются изъязвленные и полиповидные фрагменты гиперплазированной слизистой оболочки толстой кишки с множественными крипт-абсцессами.

В связи с резистентностью к проводимой терапии, сохраняющимся выраженным воспалительным процессом в слизистой оболочке толстой кишки и продолжающимся кровотечением, требующим с заместительной целью ежедневного переливания компонентов крови, был поставлен вопрос о проведении оперативного вмешательства (колэктомии),

от которого родители ребенка категорически отказались. Было принято решение о назначении антицитокиновой терапии препаратом Ремикейд в дозировке 5 мг/кг. После первой инфузии препарата (01.04.2009) отмечено улучшение в состоянии ребенка, уменьшение симптомов эндотоксикоза, исчезновение лихорадки. Частота стула уменьшилась до 3–4 в сутки, стул принял каловый характер с умеренной примесью крови.

После второй инфузии Ремикейда (15 апреля 2009 г.) видимая кровь в каловых массах исчезла. При контрольной ректосигмоскопии (осмотрено 50 см от ануса) отмечалась минимальная активность воспалительного процесса: слизистая оболочка прямой, сигмовидной кишки пестрая, умеренно отечная, сосудистый рисунок четкий до первого порядка, местами смазан, видны единичные эрозии до 2 мм и единичные псевдополипы до 3 мм; контактной кровоточивости нет; в просвете оформленные каловые массы и пристеночная слизь.

Проводилось лечение — преднизолон 1 мг/кг (поэтапная отмена) с переходом на аминосалицилаты, азатиоприн (100 мг/в сутки орально).

После третьей инфузии (27.05.2009) пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. После выписки продолжала получать инфузии Ремикейда по схеме, салофальк и азатиоприн с положительным эффектом, так как была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания.

С января 2010 г. у ребенка отмечено постепенное развитие депрессивного состояния, девочка стала вялой, отказалась от еды и от приема препаратов. Было пропущено 2 инфузии Ремикейда, пациентка самостоятельно отменила назначенную терапию (салофальк, азатиоприн).

В марте 2010 г. ее состояние ухудшилось: появились боли в голеностопных суставах, усиливающиеся в ночные часы, примесь крови в кале. К врачу не обращалась. В конце марта отмечено нарастание слабости, выраженные абдоминальные боли. 01.04.2010 была доставлена в ближайший детский стационар бригадой скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии.

## Клинический случай 2

Пациент Г., 15 лет. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей физиологично, первых самостоятельных родов. Вес при рождении 3150 кг, рост 56 см. Раннее развитие без особенностей. Вскармливание: грудное до 1 мес., далее искусственное. Профилактические прививки по календарю. Аллергологический анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания, ветряная оспа, краснуха, скарлатина, менингит, гайморит, сотрясение головного мозга в 2002 г., аденоидит. Семейный анамнез не отягощен.

Впервые в августе 2008 г. отмечались боли в животе, подъем температуры до 38,5 °С, «водянистый» стул. С этого времени стали беспокоят эпизодические боли в животе, сопровождающиеся кашицеобразным стулом до 3 раз в день, иногда со слизью, без крови, периодически отмечается подъем температуры до 38,5°. С сентября 2008 г. до января 2009 г. ребенок похудел на 5 кг.

Амбулаторно неоднократно получал лечение по поводу дисбактериоза кишечника. Впервые

Спустя сутки пациентка была переведена в Измайловскую ДГКБ. Уровень гемоглобина при поступлении — 26 г/л. При ректоскопии выявлено: слизистая прямой и сигмовидной кишки алого цвета, складки сглажены, множественные эрозии до 3 мм.

При морфологическом исследовании — фрагмент слизистой оболочки со значительной деформацией крипт и выраженной воспалительной инфильтрацией собственной пластинки слизистой.

В условиях реанимационного отделения проводилась гемостатическая, инфузионная, гормональная терапия

Ребенок был консультирован психиатром, установлен диагноз: депрессивно-бредовый синдром, назначена терапия финлепсином.

14.04.2010 проведена инфузия Ремикейда в дозе 5 мг/кг.

27.04.2010 девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

При колоноскопии от 02.2012 — слизистая подвздошной кишки не изменена. Илеоцекальный клапан сомкнут. Слизистая слепой кишки очагово гиперемирована с единичными наложениями фибрина, сосудистый рисунок смазан. В остальных отделах — слизистая розовая, сосудистый рисунок очагово просматривается, складки эластичные. Заключение — язвенный колит, умеренная активность.

До настоящего времени состояние пациентки остается стабильным, она продолжает получать комбинированную терапию (месалазин, азатиоприн) в сочетании с инфузиями инфликсимаба 1 раз в 8 недель. Клинико-лабораторных симптомов обострения заболевания зарегистрировано не было.

Плановая колоноскопия от 11.2013 — язвенный колит, эндоскопическая ремиссия.

Описанный клинический случай представляет интерес, поскольку демонстрирует положительный опыт повторного применения инфликсимаба при обострении язвенного колита у детей после длительного перерыва в проведении антицитокиновой терапии.

в Измайловской детской городской больнице обследовался в январе 2009 г.

При поступлении состояние было оценено как средней тяжести. Отмечались жалобы на боли в животе, частый, неоформленный стул со слизью, на боли в крупных суставах.

Для исключения патологии со стороны верхнего отдела проводилась **эзофагогастродуоденоскопия**, при которой выявлены признаки гастродуоденита.

При **гистологическом** исследовании биоптатов данных за целиакии не выявлено.

При **колонофиброскопии** от 23.01.10: колоноскоп свободно проходит в купол слепой кишки, илеоцекальный клапан сомкнут, устье его гиперемировано, из просвета гнойное — слизистое отделяемое. Осмотрен дистальный отдел подвздошной кишки. Просвет сужен за счет отека и рубцов с выраженной конвергенцией складок, в просвете гнойно-слизистое отделяемое, определяется выраженная контактная кровоточивость. Слизистая

всех остальных отделов с четким сосудистым рисунком и несколькими плоскими эрозиями (5–6 мм в диаметре) округлой формы, преимущественно в дистальных отделах.

**При гистологическом исследовании** биоптатов выявлено: слизистая оболочка подвздошной кишки — крипты глубокие, бокаловидные клетки снижены. В собственной пластинке выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. В базальных отделах небольшие лимфоидные фолликулы. В слепой и восходящей кишке группа гиперплазированных фолликулов и умеренная лимфоидная инфильтрация. В остальных отделах толстой кишки воспаление практически отсутствует.

На основании проведенного обследования был выставлен диагноз: **болезнь Крона (илеocolит). Анемия 2-й степени, нормохромная, смешанной этиологии. Отставание в физическом развитии (дефицит веса 35%).** Ребенку назначена комбинированная терапия, включающая кортикостероиды, аминосалицилаты, иммуносупрессоры, проводилась коррекция метаболических и электролитных нарушений.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка значительно улучшилось, боли стали беспокоят редко, стул нормализовался, прибавил в весе 2 кг. Однако после отмены гормональной терапии вновь стали беспокоят боли в животе, отмечался субфебрилитет без катаральных явлений, учащенный разжиженный стул от 2 до 5 раз со слизью. По данным лабораторного обследования отмечен лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, анемия, повышение С-реактивного белка. Решено было начать проведение антицитокиновой терапии Ремикейдом в дозе 5 мг/кг по индукционной схеме, на фоне которой лабораторные показатели значительно улучшились, однако полной клинической ремиссии достигнуть не удалось.

В мае 2010 г. ребенок был экстренно госпитализирован в Измайловскую ДГКБ с клиникой частичной кишечной непроходимости (отмечались запоры до 3 суток, сопровождавшиеся многократной рвотой, болями в животе, субфебрильной лихорадкой).

**При рентгеноскопии органов пищеварения от 25.05.2010** через 3 часа определялся сужение терминального отдела подвздошной кишки с перестроенным рельефом складок слизистой.

При контрастировании подвздошной кишки ретроградно, в дистальном отделе определялся резкое сужение примерно на протяжении 2 см. Рельеф складок слизистой и вышерасположенных отделов перестроен с участками просветления, контур данного отдела кишки зазубрен.

**По данным колонофиброскопии от 25.05.10:** слизистая прямой, сигмовидной, нисходящей, поперечно-ободочной, восходящей, слепой кишки гиперемированная, отечная, сосудистый рисунок усилен, местами смазан. На всем протяжении видны единичные плоские эрозии до 4 мм с перифокальным отеком и гиперемией. Илеоцекальный клапан резко отечный, гиперемированный. Просвет подвздошной кишки сужен до 3 мм, ригидный за счет отека. Через него в просвет слепой кишки поступают жидкие каловые массы со слизью.

В связи с нарастанием явлений кишечной непроходимости было решено прибегнуть к оперативному лечению.

После подготовки ребенку **проведена операция — открытая лапароскопия — резекция илеоцекального угла и тонкой кишки, наложение илеотрансверзоанастомоза.**

В ходе операции в области илеоцекального угла отмечен выраженный воспалительный процесс, вовлекающий стенку и брыжейку подвздошной кишки, слепой кишки, спаечный процесс с фиксацией пряди большого сальника и участка поперечно-ободочной кишки; отек, инфильтрация, гиперемия, местами с налетом фибрина около 25 см терминального отдела подвздошной кишки. В брыжейке подвздошной кишки и илеоцекального угла отмечался инфильтрат. Отмечались выраженные изменения тонкой кишки и илеоцекального угла.

Послеоперационное течение гладкое. Ребенок получал антибактериальную, инфузионную терапию. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Диагноз при выписке: **Болезнь Крона, илеocolит, стриктурирующая форма, осложненная стенозом подвздошной кишки с развитием кишечной непроходимости. Состояние после лапароскопической резекции илеоцекального угла и тонкой кишки с наложением илеотрансверзоанастомоза.**

В последующем ребенок продолжал получать инфузии ремикейда каждые 8 недель.

Последнее плановое стационарное обследование проведено в январе 2012 г. Состояние ребенка при поступлении удовлетворительное, дефицита веса не отмечается (вес 57 кг), жалоб не предъявляет. Живот при пальпации безболезненный, стул от 1–3 раза в сутки, кашицеобразный или мягко оформленный, без патологических примесей.

По лабораторным данным воспалительный процесс отсутствует, кальпротектин менее 30 мкг/г.

**Результаты рентгеноскопии органов пищеварения от 01.02.2012:** Через 2,5 часа контрастное вещество находится в поперечно-ободочной кишке. Проподимость контрастного вещества по кишечнику ускорено. Участков сужения не выявлено. Зона анастомоза проходима, не сужена. Отмечается низкое стояние печеночного угла поперечно-ободочной кишки. Гаустрация выражена

**Результаты колоноскопии от 07.02.2012** слизистая прямой, сигмовидной, нисходящей, поперечно-ободочной, восходящей, слепой кишки розовая, сосудистый рисунок четкий, складки не изменены, просвет сохранен. За печеночным углом виден анастомоз с ригидными краями.

**Результаты гистологического исследования от 07.02.12** во всех фрагментах толстой и прямой кишки воспаление отсутствует. Слизистая оболочка правильного строения.

В настоящее время продолжает получать инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель в сочетании с аминосалицилатами (пентаса) и азатиоприном. Результаты клинико-лабораторных, рентгенологических и эндоскопических исследований свидетельствуют о ремиссии заболевания.

Данный клинический пример показывает опыт применения антицитокиновой терапии у ребенка с болезнью Крона, осложненной стенозом подвздошной кишки.