

А.С. Потапов, Е.Г. Цимбалова, Н.Л. Пахомовская

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Антицитокиновая терапия у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

### Контактная информация:

Потапов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. 8 (499) 134-15-82

Статья поступила: 08.10.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

В статье отражены данные пилотного исследования эффективности терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

**Методы:** проведен ретроспективный анализ терапии инфликсимабом у 15 детей с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона.

**Результаты:** 66% детей с воспалительными заболеваниями кишечника отвечают на первое введение инфликсимаба, у 13% детей наблюдается клиническая ремиссия заболеваний. После третьего введения положительный ответ на проводимую терапию наблюдается у 60% детей с воспалительными заболеваниями кишечника, у 33% детей была диагностирована клиническая ремиссия.

**Заключение:** применение инфликсимаба позволило детям с рефрактерным течением неспецифического язвенного колита и болезни Крона значительно снизить активность воспаления и улучшить качество жизни.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, лечение, ингибиторы ФНО  $\alpha$ , дети.

На сегодняшний день неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК) являются одними из наиболее тяжелых, хронически протекающих и инвалидизирующих поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несмотря на длительное и пристальное изучение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в конце XX — начале XXI вв., остается неизвестной этиология этих болезней, также малоизучены иммуновоспалительные

процессы с участием в них провоспалительных (ИЛ 1 $\alpha$ , ФНО  $\alpha$ , ИЛ 12) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ 10, ИЛ 15), а также факторов адгезии (ICAM). Различные факторы внешней и внутренней среды играют роль триггерного, или «пускового», механизма при ВЗК, способного вызвать манифестацию болезни у лиц с генетической предрасположенностью иммунной системы. В очагах поражения оболочки пищеварительного тракта отмечается

A.S. Potapov, Ye.G. Tsimbalova, N.L. Pakhomovskaya

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Anti-cytokine therapy for children with inflammatory bowel diseases

The article describes the findings of a pilot research devoted to the estimation of the efficiency of a therapy with TNF  $\alpha$  inhibitors for children with inflammatory bowel diseases.

**Methods:** we carried out the retrospective analysis for a therapy with Infliximab in 15 children with a nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease.

**Results:** 66% of the children with inflammatory bowel diseases react to the first injection of Infliximab, whereas 13% of the children demonstrate a clinical remission of their diseases. After the third injection, a positive response to the used therapy is shown by 60% of the children with inflammatory bowel diseases, and 33% of the children are diagnosed with a clinical remission.

**Conclusion.** The use of Infliximab allowed the children with a refractory nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease to make their inflammation significantly less active and improve the quality of their life.

**Key words:** nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment, TNF  $\alpha$  inhibitors, children.

накопление активированных Т лимфоцитов и макрофагов, что приводит к активации синтеза веществ, усиливающих воспаление, — провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО  $\alpha$ ).

Отсутствие четких знаний о процессах, проходящих как в стенке толстого и тонкого кишечника, так и в организме в целом, особенно у детей с внекишечными проявлениями ВЗК, приводит к трудностям в выборе адекватной тактики лечения.

До 80-х гг. прошлого века терапия ВЗК ограничивалась применением препаратов 5-АСК и глюкокортикостероидов (ГКС). Длительное применение стероидной терапии приводило к формированию гормональной зависимости и резистентности более чем у 30% больных [1]. Учитывая, что 5–10% пациентов с ВЗК имеют генетически обусловленную гормональную резистентность, то реальное количество детей, которые будут нечувствительны к ГКС-терапии, может составить 50% [2]. Преимуществом преднизолона и его аналогов является быстрое достижение клинико-лабораторной ремиссии, а длительное применение поддерживающей дозы позволяет обеспечить ремиссию в течение года и более (даже после отмены терапии). Отрицательным моментом гормональной терапии является развитие большого количества побочных эффектов: у всех детей формируется медикаментозный синдром Кушинга, отмечается развитие остеопороза и эрозивных гастропатий, задержки полового и физического развития, у 20% детей формируются артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипогликемические состояния. Все эти особенности ГКС-терапии привели к поиску новых лекарственных средств, способных обеспечить длительную, стойкую ремиссию и нормальное физическое и половое развитие ребенка.

С 80-х годов прошлого столетия особое внимание уделялось использованию в терапии ВЗК цитостатиков и иммунодепрессантов, особенно у детей с высокой степенью активности воспаления и развитием гормональной резистентности и зависимости. На сегодняшний день азатиоприн/меркаптопурин (6-МП) является наиболее часто применяемым и эффективным иммунодепрессантом, используемым для лечения ВЗК. Эффект от применения азатиоприна наступает не ранее, чем через 1 месяц от начала терапии, и это существенно ограничивает его применение в острой фазе болезни. После достижения клинического ответа использование азатиоприна/меркаптопурина позволяет поддерживать состояние ремиссии примерно у 90% больных [3]. В отличие от азатиоприна циклоспорин способен быстро вызывать клинико-лабораторную ремиссию. Внутривенное введение циклоспорина в качестве пульс-терапии особенно эффективно у больных с fulminantным течением НЯК. Однако следует учитывать, что у 20% детей могут развиваться побочные явления в виде токсических реакций: гепатитов, нефритов, артериальной гипертензии, агранулоцитоза, лейкопении, диспепсических явлений [4].

Дальнейшее изучение патогенеза болезни Крона и неспецифического язвенного колита позволило выявить ведущую роль провоспалительных цитокинов (ФНО  $\alpha$ , ИЛ 12, ИЛ 1 $\alpha$ , ИЛ 6) в развитии воспалительного процесса и деструкции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. ФНО  $\alpha$  занимает центральное место в «воспалительном каскаде» и играет ключевую роль в развитии воспаления при ВЗК, стимулируя синтез других провоспалительных веществ [5].

Клеточные реакции, связанные с ФНО  $\alpha$ , приводят к индукции провоспалительных цитокинов, увеличению проницаемости эндотелиального слоя. Данные изменения, в свою очередь, приводят к увеличению миграции и активации лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и лейкоцитами [6]. В организме ФНО  $\alpha$  представлен в двух видах: в трансмембранном и в форме растворимого тримера, который обеспечивает большую часть воспалительных реакций. И если синтез ФНО  $\alpha$  можно ингибировать применением преднизолона, аденозина и других препаратов, то концентрацию растворимого тримера можно снизить применением антител к ФНО  $\alpha$  (инфликсимабом) [7].

Инфликсимаб (Ремикейд, Шеринг Плау) представляет собой химерные моноклональные антитела ФНО  $\alpha$  и содержит 25% мышиного и 75% человеческого IgG<sub>1</sub>. Инфликсимаб блокирует растворимый и мембраносвязанный ФНО  $\alpha$ , что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антителозависимой цитотоксичности [8, 9]. Также он усиливает апоптоз активированных Т лимфоцитов путем увеличения синтеза белка Bcl-2 [10]. Кроме этого, не исключено, что инфликсимаб опосредованно влияет на продукцию Th1 цитокинов: ИЛ 2 и INF  $\gamma$  [11].

Первые результаты применения инфликсимаба у взрослых пациентов были опубликованы в 1993 г. [12]. В 1998 г. опубликованы первые данные многоцентрового двойного слепого исследования, в котором 21 ребенок с высокой степенью активности БК однократно проводилась инфузия инфликсимаба в различных дозировках, что привело к развитию ремиссии у 38% детей [13]. Большое проспективное исследование было проведено в Филадельфии в 2002 г. В него вошли 82 ребенка, средний возраст пациентов составил 15 лет, всего были проведены 432 инфузии. Дети получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, число инфузий в среднем составило 5,3 на одного ребенка. Непосредственный ответ на лечение инфликсимабом наблюдался у 78,8% детей. Из 40 детей, получавших ГКС, через 12 недель от начала терапии полностью отменить стероиды удалось 19 пациентам [14].

Мультицентровое (55 центров) двойное слепое исследование ACCENT1 включало в себя 580 взрослых больных с активной стадией болезни Крона [15]. После однократного введения инфликсимаба пациенты были рандомизированы в две группы: на поддерживающее лечение инфликсимабом (Ремикейдом) или плацебо на 2-й и 6-й неделях и далее каждые 2 мес. Доза инфликсимаба составила 5 и 10 мг/кг. По результатам был сделан вывод, что инфликсимаб был значительно эффективнее плацебо в достижении ремиссии как в «низких», так и в «высоких» дозах. Пациенты, получавшие антицитокиновую терапию, сохраняли более продолжительный ответ, и у них в 3 раза чаще удавалось прекратить прием стероидов (29% против 9%). Это исследование показало, что 3-дозовая схема на 0, 2-й и 6-й неделях более эффективна в индукции ремиссии, чем однократная инфузия.

Второе исследование ACCENT 2 показало эффективность терапии инфликсимабом у больных со свищевой формой болезни Крона [16]. В исследование были включены 306 больных, доза инфликсимаба составила 5 мг/кг, инфузии проводились по тройной индукционной схеме. Эффективность лечения составила 69% (195 больных), объем закрытия свищевых ходов — 50% [17].

Последнее мультицентровое рандомизированное открытое исследование по эффективности инфликсимаба у де-

тей с болезнью Крона (REACH) включало 112 пациентов [18]. В данное исследование вошли дети со средней и высокой степенью активности (педиатрический индекс активности (PCDAI) был больше 30), получавшие инфликсимаб по тройной схеме (0, 2-я, 6-я недели) в дозе 5 мг/кг. После 10 недель терапии дети были рандомизированы на две группы (по 52 ребенка): первая группа получала инфликсимаб каждые 8 недель, вторая каждые 12 недель. Клинический ответ (PCDAI > 15) на 10 неделе наблюдался у 99 (84%) из 122 детей, у 66 детей (58,9%) отмечалась клиническая ремиссия болезни Крона (PCDAI < 10). На 54-й неделе 33 ребенка в первой группе (63,5%) и 17 детей (33,3%) во второй группе отвечали на проводимую терапию, клиническая ремиссия была достигнута у 29 детей (55,8%) в первой группе и 12 детей (23%) во второй группе. На 10-й неделе 36 из 112 детей получали ГКС, впоследствии у 13 из них стероиды были отменены. Таким образом, данное исследование позволило выработать оптимальную схему антицитокиновой терапии [18].

Первые данные об использовании инфликсимаба в лечении неспецифического язвенного колита появились в 2001 г. [19]. Два опубликованных в 2005 г. крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследования — АСТ 1 и АСТ 2, включали 364 пациента с резистентными формами НЯК. После тройной схемы индукционной терапии повторные инфузии проводились каждые 8 недель. Клиническая и эндоскопическая ремиссия после 8 недель лечения инфликсимабом была достигнута у 60–62% больных по сравнению с 33% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). К 54-й неделе ремиссия сохранялась у 46% пациентов, получавших инфликсимаб, против 18% получавших плацебо [20, 21].

У детей инфликсимаб в терапии НЯК применяется реже, чем у взрослых. Немногочисленные, чаще ретроспективные, исследования доказывают его преимущество перед иммунодепрессантами при лечении резистентных и гормонозависимых форм НЯК. По данным G. Fanjiang, опубликованным в марте 2007 г., у 80% детей с НЯК, получавших инфликсимаб, отмечалось развитие клинической ремиссии [22].

Наиболее опасной инфузионной реакцией, связанной с непосредственным введением препарата, является анафилаксия, которая требует немедленного введения гормональных и антигистаминных препаратов, а в редких случаях и проведения реанимационных мероприятий. Помимо этого, инфузионные реакции могут проявляться головной болью, тошнотой, лихорадкой, ознобом, болями в груди, одышкой, зудом, бронхоспазмом, крапивницей и другими аллергическими болезнями [23]. Аллергические реакции на инфликсимаб могут появиться в ходе или спустя 1–2 ч после инфузии. Они встречаются с частотой 3–5%. Большинство из них исчезает при замедлении скорости введения, однако, последующие введения инфликсимаба необходимо проводить с осторожностью, возможно, после предварительной премедикации преднизолоном и антигистаминными препаратами. Остается неясным механизм возникновения аллергических реакций: уровни сывороточной триптазы, которые возрастают при активации тучных клеток, и IgE остаются в нормальных пределах, а IgE-опосредованный тип реакции гиперчувствительности обнаруживается лишь при бронхоспазме и гипотензии [24].

Различные инфекции и гнойно-воспалительные процессы у больных, получающих инфликсимаб, встречаются с той

же частотой, что при терапии другими иммунодепрессантами и иммуномодуляторами. Частота серьезных инфекционных заболеваний достигает почти 2% [25]. Наиболее часто встречаются бактериальные инфекции легких, кандидозы слизистых оболочек. Из 500 больных, лечившихся инфликсимабом в клинике Мейо, у 20 развились серьезные инфекции, связанные с инфликсимабом — сепсис, внутрибрюшной абсцесс, пневмония [26]. По этой причине инфликсимаб не должен применяться у больных с клинически активной инфекцией. Особенно важно отсрочить применение инфликсимаба у больных с гнойными абсцессами и гнойными свищами при болезни Крона. Применение инфликсимаба показано у этих детей только после дренирования полости абсцесса, свищевого хода и проведения курса антибактериальной терапии.

До начала лечения инфликсимабом пациента необходимо обследовать на предмет наличия активного и латентного туберкулеза. Частота этой болезни у пациентов, лечившихся инфликсимабом, существенно выше, чем в популяции. Причем в половине случаев это внелегочные локализации и в трети наблюдений — диссеминированные формы [27].

Относительный дефицит ФНО  $\alpha$ , вызванный антицитокиновой терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных больных. В клинической картине преобладает волчаночноподобный синдром: стойкая сыпь, лихорадка, боль в суставах, утомляемость, в лабораторных анализах определяются антитела к ДНК.

На Экспертном совете по разработке новых стандартов применения инфликсимаба в странах ЕС и США, прошедшем в октябре 2005 г. (UC and CD: Treating to New Standards Expert Round Table. 19.10.2005), было предложено не только включить в показания к лечению стероидорефрактерные формы БК и ЯК, но и рекомендовать инфликсимаб как препарат первой линии при тяжелых формах этих болезней. В настоящее время в России инфликсимаб включен в список жизненно важных препаратов для лечения БК, вошел в стандарты лечения БК и регистрируется для терапии НЯК [28].

### СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Впервые инфликсимаб (Ремикейд) в нашей клинике был применен в 2004 г. у ребенка со свищевой формой болезни Крона, резистентного к проводимой гормональной и цитостатической терапии. Мальчик неоднократно подвергался хирургическому вмешательству: 1998 г. — тотальная колонэктомия с созданием илеоректального анастомоза, в 2001 г. была выполнена брюшно-промежностная резекция с созданием илеоанального анастомоза, в 2001 г. мальчику наложили стационарную илеостому. Ребенок был пролечен по схеме 0–2–6 недель, доза препарата составила 5 мг/кг. Клинический эффект в виде закрытия нескольких свищевых ходов и уменьшения размеров уретро-анального свищевого хода отмечался после второго введения. Такие хорошие положительные результаты позволили нам продолжить применение инфликсимаба у детей с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

В настоящей статье приведены результаты пилотного исследования эффективности терапии инфликсимабом у детей с ВЗК различного возраста, проведенного в отделении гастроэнтерологии НЦЗД РАМН с гепатологической группой. В данное исследование вошли 15 детей (табл. 1). В течение 2,5 лет было выполнено более 70 инфузий

**Таблица 1.** Распределение детей с ВЗК по полу и возрасту ( $n = 15$ )

	Гормональная зависимость	Предшествующая терапия				Пол	0–5 лет	6–11 лет	12–18 лет
		ГКС	5-ASA	AZA	ЦсА				
БК, $n = 10$	8	9	9	8	0	м д	2	2	3 3
НЯК, $n = 5$	5	5	5	3	2	м д		1	1 3
Всего	13	14	14	11	2		2	3	10

Примечание:

БК — болезнь Крона; НЯК — неспецифический язвенный колит; ГКС — глюкокортикостероиды; 5-ASA — 5-аминосалициловая кислота; AZA — азатиоприн; ЦсА — циклоспорин А; м — мальчики, д — девочки.

инфликсимаба. Все диагнозы были выставлены на основании комплексного обследования, включающего клинко-лабораторные обследования и данные эндоскопических исследований (ЭГДС, колоноскопии, двухбаллонной эндоскопии, видеокапсульной эндоскопии). Окончательный диагноз ставился на основании морфологического исследования слизистой оболочки подвздошной кишки и толстой кишки. Всем детям проводилось рентгенологическое обследование органов грудной клетки и постановка реакции Манту для исключения латентного туберкулеза. Все пациенты получили 3 и более инфузий инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 недель. Части больных были продолжены инфузии и в дальнейшем (детям с БК).

Общее состояние детей было тяжелое, все они ранее получали гормональную и цитостатическую терапию (табл. 1), которая оказалась неэффективной. Сумма баллов PCDAI у детей с болезнью Крона превышала 30, индекс Rachmilewitz при неспецифическом язвенном колите был выше 15 баллов.

В клинической картине больных с ВЗК преобладала диарея (частота стула в среднем составила  $8 \pm 2$  раз/сут), с примесью крови в стуле в больших объемах. У 13 детей отмечались боли в животе умеренной и сильной интенсивности, возникающие перед актом дефекации, тенезмы. Все дети жаловались на повышенную утомляемость, отсутствие аппетита. Субфебрильная температура тела наблюдалась у 9 детей, у 7 пациентов была диагностирована гипотрофия 1–2 степени. Из внекишечных проявлений наиболее часто выявлялись артропатии (у 8 детей), 1 ребенок страдал первичным склерозирующим холангитом. Четыре ребенка с БК страдали свищевой формой болезни. Наиболее часто встречались параректальные свищи (у всех больных), у одного ребенка был диагностирован уретро-анальный свищ, еще у одной девочки наблюдался толстокишечный свищ на переднюю брюшную стенку. Стенозирующая форма болезни Крона была диагностирована при проведении эндоскопических исследований у 5 детей. Сужения просвета подвздошной кишки в стадии субкомпенсации были выявлены у 4 пациентов, у одного ребенка отмечалось сужение прямой кишки. Клинических признаков кишечной непроходимости не наблюдалось, в оперативном лечении эти дети не нуждались. На момент начала антицитокиновой терапии у двух детей с БК была наложена стационарная илеостома.

Изменения воспалительного характера в лабораторных анализах крови были выявлены у всех детей. Наиболее часто наблюдалось повышение уровня СОЭ (79%), лейкоцитоз (48%), тромбоцитоз (71%), анемия встречалась только у 5 детей. Несмотря на отсутствие анемии, у 12 де-

тей наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного железа ( $2,3–0,9$  ммоль/л), у всех наблюдались микросфероцитоз и анизоцитоз эритроцитов, что можно расценить как скрытые проявления железодефицитной анемии при хронической слабовыраженной кровопотере. Всем детям были выполнены эндоскопические исследования: ЭГДС, колоноскопия и 6 детям была выполнена видеокапсульная эндоскопия. Тотальное поражение толстой кишки наблюдалось у всех детей с НЯК, изолированный терминальный илеит (поражение терминального отдела подвздошной кишки) был диагностирован у 4 пациентов с БК, у двух детей со стационарной илеостомой отмечалось поражение тонкой кишки, двенадцатиперстной кишки. У остальных больных с БК воспалительный процесс затрагивал как толстую, так и тонкую кишку. Морфологические исследования, проведенные все детям, выявили эрозивно-язвенные поражения толстой и тонкой кишки с выраженной ЛПИ, крипт-абсцессами, у 2 детей с БК была выявлена гранулема саркоидного типа.

Критериями назначения антицитокиновой терапии являлись: высокая активность воспалительного процесса, резистентность к проводимой гормональной и цитостатической терапии, наличие гормональной зависимости и противопоказаний к глюкокортикостероидной терапии (сахарный диабет, выраженный остеопороз).

Схема введения инфликсимаба не отличалась от классической: инфликсимаб вводился на 0–2–6 неделях в дозе 5 мг/кг. Приготовление раствора проводилось непосредственно перед инфузией путем растворения инфликсимаба в 200 мл 0,9% раствора NaCl. При необходимости проводилась премедикация антигистаминными препаратами и преднизолоном. Раствор вводился медленно, под контролем врача с обязательным измерением ЧСС, АД, температуры тела. Индексы активности НЯК и БК определялись перед инфузией и на следующий день после процедуры. Контрольное обследование, включающее оценку клинических проявлений и лабораторных показателей, осуществлялось после третьей инфузии. Согласно критериям международного мультицентрового исследования REACH, положительным ответом на проводимую терапию считалось снижение PCDAI ниже 30 баллов у детей с болезнью Крона, клиническая ремиссия считалась достигнутой при уровне PCDAI ниже или равном 10 баллам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

У всех детей перед проведением инфузии наблюдалась высокая степень активности воспалительного процесса. PCDAI у детей с болезнью Крона колебался от 75 до 32 баллов и в среднем составил  $51 \pm 12$  баллов. Индекс

активности Rachmilewitz у детей с НЯК в среднем составил 18 баллов (от 16 до 22). После первой инфузии общее состояние у всех детей с ВЗК улучшилось: возросла активность детей, снизилась интенсивность болевого синдрома, частота стула, уменьшилось общее количество крови в стуле. У детей со свищевой формой болезни Крона также отмечалась положительная динамика: у одного мальчика полностью закрылся параректальный свищ, у остальных детей диаметр свищевого хода значительно уменьшился, также снизилась интенсивность воспаления вокруг свищевого отверстия. В лабораторных анализах диагностировалось снижение воспалительной активности, но эти показатели не достигали уровня нормальных значений, а перед второй инфузией обычно мы отмечали ухудшение клинической картины и повышение лабораторной активности. Аналогичная картина наблюдалась и после второго введения инфликсимаба.

Средний показатель индекса активности PCDAI у детей с БК после первой инфузии снизился в 2 раза (с 44 до 23 баллов), однако оставался высоким, а после третьего введения составил в среднем 19 баллов. Согласно критериям REACH, такие значения PCDAI можно было расценить как положительный ответ на проводимую антицитокиновую терапию. Причем после второго введения инфликсимаба только у 4 детей PCDAI снизился до 15 баллов, и у 1 ребенка была диагностирована клиническая ремиссия болезни Крона (PCDAI = 10 баллов). После третьего введения положительный ответ на проводимую терапию наблюдался у 6 детей, у двух девочек сохранялась клиническая ремиссия БК, у 2 детей PCDAI был выше 15 баллов (рис. 1).

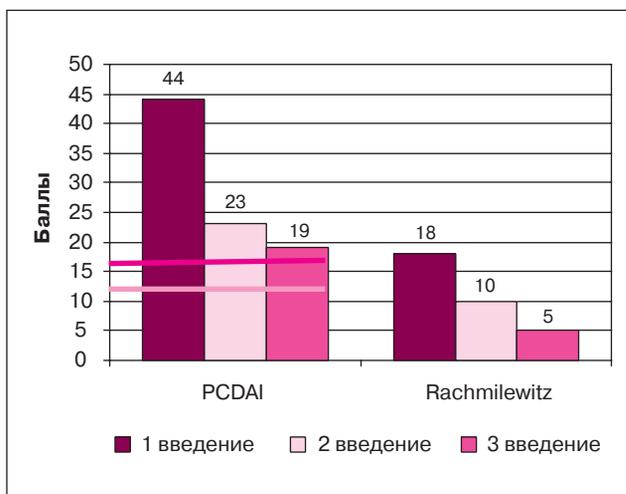
Аналогичная картина наблюдалась и у детей с НЯК: после первой инфузии индекс активности Rachmilewitz снизился почти вдвое, а после третьей инфузии у 4 детей была диагностирована клиническая ремиссия НЯК (рис. 2).

Следует особо отметить, что все дети с НЯК положительно ответили на терапию инфликсимабом. Среди больных с БК у 1 ребенка отмечалось некоторое улучшение состояния, но уровень PCDAI оставался больше 30 баллов, а у 1 девочки со свищевой формой болезни и толстокишечным свищом на переднюю брюшную стенку после введения инфликсимаба наблюдалось ухудшение состояния: формирование подкожного абсцесса брюшной полости, ухудшение общего состояния, усиление лабораторной активности.

Аллергические реакции встречались у 3 детей в виде гиперемии кожи и мелкоточечной папулезной сыпи. Данные проявления купировались самостоятельно, однако повторные введения инфликсимаба этим детям проводились с премедикацией ГКС. У двух детей во время инфузии наблюдалось снижение уровня АД, тошнота, рвота, затрудненное дыхание. При уменьшении скорости инфузии и введении преднизолона (30 мг в/в струйно) побочные явления были купированы.

Положительный ответ на проводимую терапию позволил отменить циклоспорин у двух детей с НЯК и буденофальк у

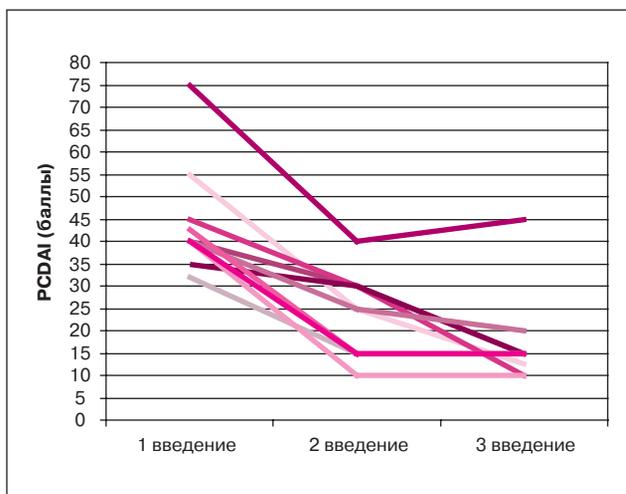
**Рис. 1.** Динамика активности воспаления у детей с НЯК на фоне антицитокиновой терапии



Примечание.

PCDAI — педиатрический индекс активности;  
Rachmilewitz — индекс гистологической активности.

**Рис. 2.** Динамика PCDAI у детей с БК на фоне антицитокиновой терапии (n = 10)



девочки с БК, а также начать снижение дозы системных ГКС у всех детей с БК. Хорошая положительная динамика, достижение клинической ремиссии позволили ограничиться трехкратным введением инфликсимаба у 4 детей (1 — с БК, 3 — с НЯК). Остальным детям с ВЗК антицитокиновая терапия была продолжена: инфузия инфликсимаба планируется каждые 2 месяца в дозе 5 мг/кг (табл. 2). Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что 66% детей с ВЗК ответили на первое введение инфликси-

**Таблица 2.** Результаты антицитокиновой терапии инфликсимабом детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Число инфузий	Положительный эффект	Ремиссия
1	8 (53%)	2 (13%)
3	9 (60%)	5 (33%)

маба, и из них у 13% пациентов наблюдается клиническая ремиссия болезни. После третьего введения положительный ответ на проводимую терапию наблюдается у 60% детей с ВЗК, клиническая ремиссия — у 33% больных.

### Заключение

Применение Ремикейда позволило детям с рефрактерным течением НЯК и БК значительно улучшить качество жизни, снизить активность воспаления. Несмотря на небольшое число больных (что не позволило нам провести достаточную статистическую обработку данных), положительный результат у 53% детей после первого введения и у 93% после третьей инфузии свидетельствует о высокой

эффективности проводимой терапии. Наши данные несколько отличаются от данных мультицентровых исследований (REACH и ACT 1), где эффективность инфликсимаба после третьего введения зарегистрирована у 84% детей и у 58% наблюдалась клиническая ремиссия, в нашем исследовании эта цифра значительно ниже (33% детей). Небольшая длительность и кратность проводимых исследований (3 инфузии — 6–8 недель) не позволяют сделать обобщенные выводы, однако столь хороший положительный эффект терапии дает возможность говорить о перспективности и целесообразности применения инфликсимаба при тяжелых рефрактерных формах воспалительных заболеваний кишечника у детей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ECCO Consensus on the Management of Crohn's disease. // *Gut*. — 2006. — V. 55 (Suppl. 1).
2. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. Griffiths A.M. // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — V. 18, № 3. — P. 509–523.
3. Lemann M., Mary J-Y., Duclos B. et al. Infliximab as a bridge therapy in corticosteroid-dependent Crohn's disease patients treated with azathioprine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. — 2006.
4. Pham C.Q., Efron C.B., Berardi R.R. Cyclosporine for severe ulcerative colitis // *Ann. Pharmacother.* — 2006. — V. 40, № 1. — P. 96–101.
5. Papadakis K.A., Targan S.R. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Ann Rev. Med.* — 2000. — V. 51. — P. 289–298.
6. Targan S. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF- $\alpha$  therapy // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — V. 14 (Suppl. C). — P. 13.
7. Siemanowski B., Regueiro M. Efficacy of infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // *Curr. Treat. Options. Gastroenterol.* — 2007. — V. 10, № 3. — P. 178–184.
8. Feagan B.G. Infliximab in the treatment of Crohn's disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — V. 14 (Suppl. C).
9. Van Deventer S. Targeting TNF- $\alpha$  a key in the inflammatory process in Crohn's disease — the mechanism of action of infliximab // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — V. 13 (Suppl.). — P. 43–48.
10. Rutgeerts P. A Critical Assessment of new Therapies in Inflammatory Bowel Diseases // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — V. 17 (Suppl.). — P. 177.
11. 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. — P. 463–473.
12. Derkx B., Taminiau J., Radema S. et al. Tumor-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease // *Lancet*. — 1993. — P. 173–174.
13. Baldassano R.N., Vasiliauskas V., Braegger C.P. et al. A multicenter study of infliximab (anti-TNF alpha antibody) in treatment of children with active Crohn's disease. // *Gastroenterology*. — 1999. — P. 665.
14. 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. — V. 98, № 1. — P. 104–111.
15. 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. — P. 1541–1549.
16. Румянцев В.Г. Инфликсимаб в терапии язвенного колита и болезни Крона: рекомендации практическому врачу. Болезни кишечника // *Consilium Medicum*. — 2006. — Т. 8, № 1.
17. 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. — V. 340. — P. 1398–1405.
18. 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. — V. 132. — P. 863–873.
19. Sands B.E., Tremaine W.J., Sandborn W.J. et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study // *Inflamm. Bowel. Dis.* — 2001. — V. 7. — P. 83–88.
20. Rutgeerts P., Feagan B., Olson A. et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Infliximab Therapy for Active Ulcerative Colitis: ACT-1 Trial. // *Gastroenterology*. — 2005. — V. 128 (Suppl. 2).
21. Sandborn W., Hanauer S., Loftus M. et al. An Open-Label Study of the Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Subjects with Prior Loss of Response of Intolerance for Crohn's Disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — V. 99. — P. 1984–1989.
22. Fanjiang G., Russell G.H., Katz A.J. Shortand longterm response to and weaning from infliximab therapy in pediatric ulcerative colitis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — V. 44 № 3. — P. 312–317.
23. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Никитина Н.В. Инфликсимаб (Ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона // *РМЖ*. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 28–32.
24. 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. — V. 98. — P. 1315–1324.
25. Ljung T., Karlen P., Schmidt D. et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County // *Gut*. — 2004. — V. 53. — P. 849–853.
26. Colombel J.F., Loftus E.V., Tremain W.J. et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients // *Gastroenterology*. — 2004. — V. 126. — P. 19–31.
27. 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. — V. 3. — P. 148–155.
28. Белоусова Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника // *Фарматека*. — № 6 (121) Приложение Ревматология, иммунология, гастроэнтерология.