

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

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

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

Клинические примеры антицитокиновой терапии у детей с болезнью Крона

Контактная информация:

Венедиктова Мария Михайловна, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН

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

Статья поступила: 21.09.2011 г., принята к печати: 11.10.2011 г.

Инфликсимаб является первым препаратом генно-инженерного происхождения, доказавшим свою эффективность при болезни Крона в ходе многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Терапия инфликсимабом позволяет достичь клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии и обеспечить ее поддержание. В статье представлены клинические примеры эффективности антицитокиновой терапии инфликсимабом у детей с болезнью Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, дети, биологическая терапия, инфликсимаб.

74

Болезнь Крона (БК) — одно из тяжелых, хронически протекающих и инвалидизирующих поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся трансмуральным сегментарным изменением, прогрессирующим течением с развитием тяжелых, часто угрожающих жизни осложнений (кровоотечений, перфораций, абсцессов, свищей и стриктур) [1]. Согласно современным представлениям, БК является мультифакториальной болезнью, возникающей в наследственно детерминированном организме при взаимодействии факторов окружающей среды и микрофлоры кишечника под воздействием неизвестного триггерного фактора (инфекции, стресса и др.) [2]. К сожалению, этиология болезни Крона на сегодняшний день остается неизвестной, вследствие чего возможно только проведение патогенетически обоснованной терапии. Болезнь Крона — это генетически детерминированное заболевание, сопровождающееся активацией клеточного и гуморального звена иммунитета. Нарушение иммунного ответа приводит к дисбалансу в цитокиновой сети, который проявляется гиперпродукцией провоспалительных

цитокинов [3]. Цитокины разделяют на противовоспалительные (интерлейкины [ИЛ] 4, 7, 10, 11 и др.) и провоспалительные (ИЛ 1, 2, 6, 8, 12, ФНО α , ИФН γ и др.) — в зависимости от роли в развитии воспалительного процесса [4].

Ведущее значение в патогенезе болезни Крона в настоящее время придают одному из наиболее активных провоспалительных цитокинов — фактору некроза опухоли (ФНО) α . Он синтезируется моноцитами-макрофагами, Т лимфоцитами и нейтрофилами. У пациентов с болезнью Крона обнаруживали увеличение числа ФНО-продуцирующих клеток в стенке кишечника [5], что и послужило основанием для изучения эффективности моноклональных химерных антител к ФНО α — инфликсимаба (Ремикейд) — при болезни Крона. Применение инфликсимаба приводит к быстрому уменьшению клинических проявлений и заживлению слизистой оболочки кишечника [6].

Результаты первого плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного исследования инфликсимаба у 108 больных со среднетяжелой и тяжелой фор-

М.М. Venediktova¹, E.G. Tsimbalova¹, A.S. Potapov^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health RAMS, Moscow

² Sechenov First Moscow State Medical University

Clinical examples of anticytokine treatment of children with Crohn disease

Infliximab is one of the first biological agents that has proven its efficacy in Crohn's disease treatment in various multicenter randomized studies. Anticytokine treatment with infliximab allows to reach clinical, lab and endoscopic remission and secure its maintenance. This article contains clinical examples of anticytokine therapy with infliximab (Remikeid) efficacy in children with Crohn's disease.

Key words: Crohn's disease, children, anticytokine therapy, infliximab.

мой БК были опубликованы еще в 1997 г. [7]. Действие препарата проявлялось в первые 2 нед применения; в основной группе улучшение через 4 нед после первой инфузии препарата наблюдалось у 82% пациентов, что достоверно выше, чем у больных из группы плацебо. Важнейшим этапом в изучении не только эффективности, но и безопасности поддерживающей терапии инфликсимабом у больных с БК стало многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование ACCENT I, в которое были включены 573 пациента со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания, резистентными к стандартному лечению [8]. Всем пациентам проводилась инфузия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг. Через 2 нед на лечение ответили 335 (58%) пациентов, которых рандомизировали на 3 группы: больные 1-й группы ($n = 110$) в последующем получали инфузии плацебо, 2-й ($n = 113$) — инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, 3-й — инфликсимаб в дозе 5 мг/кг через 2 и 6 нед, а далее по 10 мг/кг. Инфузии проводились каждые 8 нед в течение 1 года. Через 30 нед частота ремиссии во 2 и 3-й группах составила 44 и 45%, соответственно, что было достоверно выше, чем при использовании плацебо (21%). Сходные результаты были получены и через 54 нед, причем процент пациентов, прекративших прием глюкокортикостероидов и находившихся в состоянии ремиссии, в группе инфликсимаба значительно превышал долю пациентов в группе плацебо и составил 29 и 9%, соответственно. При проведении эндоскопических обследований обнаружено, что регулярные инфузии инфликсимаба каждые 8 нед обеспечивали сохранение заживления слизистой оболочки кишечника у 50% пациентов. Эффективность антицитокиновой терапии инфликсимабом при свищевой форме БК была изучена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ACCENT II [9]. В исследование были включены 292 пациента с единичными или множественными открытыми кишечными свищами, сохранявшимися в течение, по крайней мере, 3 мес, несмотря на лечение стандартными средствами. На индукционную терапию инфликсимабом ответили 195 (69%) больных. Частота закрытия всех свищей через 2 нед составила 31%, через 6 нед — 43% и через 14 нед — 48%. REACH было первым многоцентровым исследованием эффективности и безопасности применения инфликсимаба у детей, больных БК [10]. В исследовании приняли участие 112 детей со среднетяжелой и тяжелой формами БК. Всем пациентам проводился индукционный курс инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед. При наличии ответа на лечение через 10 нед больных рандомизировали и продолжали инфузии каждые 8 или 12 нед. Через 10 нед клинический ответ был получен у 88,4% пациентов, в том числе клиническая ремиссия — у 58,9%. При регулярных инфузиях каждые 8 нед через 54 нед клинический ответ сохранялся у 64,5% больных, а ремиссия — у 55,8%. Увеличение длительности интервала между инфузиями до 12 нед привело к ухудшению результатов лечения: частота клинического ответа и ремиссии составила 33,3 и 23,5%, соответственно. Это исследование подтвердило высокую эффективность терапии инфликсимабом у детей с БК. В дальнейшем проведена оценка эффективности комбинированной

терапии инфликсимабом и азатиоприном в многоцентровом исследовании SONIC ($n = 508$) [11]. Через 26 нед ремиссия была достигнута у 57% пациентов, лечившихся инфликсимабом, азатиоприном, а у пациентов, которым проводилась монотерапия инфликсимабом или азатиоприном — 44 и 30%, соответственно. Частота полного заживления слизистой оболочки через 26 нед составила 44% при комбинированной терапии и 30 и 17% — в группах инфликсимаба и азатиоприна, соответственно. Через 50 нед результаты сохранялись.

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований доказали высокую эффективность и безопасность инфликсимаба у больных, в том числе у детей с болезнью Крона. Согласно консенсусу ECCO (Европейская онкологическая организация) и рекомендациям детской сессии Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника, инфликсимаб эффективен как в индукции ремиссии, так и в поддержании ремиссии при болезни Крона. Показаниями к назначению антицитокиновой терапии инфликсимабом являются среднетяжелые и тяжелые стероидзависимые и стероидрезистентные формы БК.

Стандартом антицитокиновой терапии является внутривенное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6 нед (индукционный курс), далее каждые 8 нед с целью пролонгирования ремиссии. При неэффективности терапии возможно повышение дозы инфликсимаба до 10 мг/кг и сокращение интервалов между инфузиями до 6 нед. На сегодняшний день опыт применения биологической терапии в зарубежной и российской практике позволяет утверждать, что инфликсимаб эффективен как для индукции, так и для поддержания ремиссии. Терапия инфликсимабом позволяет достичь не только нормализации клинико-лабораторных показателей, но обеспечивает полное заживление слизистой оболочки кишечника, о чем свидетельствуют представленные ниже клинические случаи.

Больной Г., 17 лет. Из анамнеза известно, что мальчик от первой, нормально протекающей беременности. Роды срочные; раннее развитие без особенностей. Наследственность по аутоиммунным заболеваниям не отягощена.

В конце мая 1998 г. (в возрасте 3,5 лет) впервые стали беспокоить боли в животе, в связи с чем была заподозрена глистная инвазия, неподтвержденная лабораторно. В течение 8 лет мальчика беспокоили эпизодические боли в животе; нарушения стула не отмечались.

С ноября 2006 г. у ребенка появились слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, ежедневные подъемы температуры в вечернее время до субфебрильных цифр, которые периодически сопровождалась артралгиями. При амбулаторном обследовании был диагностирован острый бронхит: получал антибактериальное лечение (цефазолин). Однако у мальчика сохранялись жалобы на субфебрилитет и повышенную утомляемость, по поводу чего в январе 2007 г. госпитализирован по месту жительства. В анализах крови обращало внимание ускорение СОЭ до 30 мм/ч и повышение С-реактивного белка (СРБ), выявлялись маркеры цитомегаловирусной (ЦМВ) и хламидийной инфек-

ции (IgM к ЦМВ, IgM и G к *Chlamydomphila pneumoniae*). Проведен курс азитромицина, на фоне которого отмечалась нормализация температуры. В мае 2007 г. госпитализирован в отделение иммунопатологии с диагнозом «Хронический тонзиллит, субкомпенсированная форма. Инфицированность микобактериями туберкулеза. Метаболическая нефропатия (оксалурия)».

С октября 2007 г. по апрель 2008 г. амбулаторно обследовался и лечился в «Центре диагностики и лечения хламидийной инфекции» в связи с выявленной микстинфекцией (токсоплазмоз, хламидиоз, микоплазмоз, лямблиоз, токсокароз, описторхоз, трихинеллез, цитомегаловирусная и Эпштейна–Барр вирусная). Проводились курсы противопаразитарной терапии.

В связи с изменениями (за период с ноября 2007 г. по апрель 2008 г.) в контрольных анализах крови уровень гемоглобина (102–118–136–137 г/л), СОЭ (3–5–25–35 мм/ч) и лейкоцитов (7,8–12,3–10,6–10,5 тыс.) ребенок был консультирован гематологом. Заключение: Реактивные изменения крови. Данных за гематологическое заболевание не обнаружено.

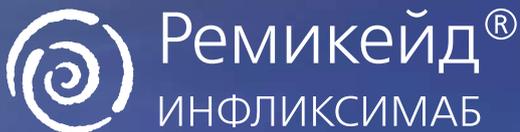
В мае 2008 г. пациент госпитализирован в хирургическое отделение по поводу бытовой травмы позвоночника; в связи с сохраняющимися жалобами на боль в животе и изменениями в анализах крови проведена колоноскопия и морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишечника. На основании проведенного обследования выставлен диагноз «Язвенный колит». С целью дообследования и определения тактики лечения ребенок был направлен в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой Научного центра здоровья детей РАМН (НЦЗД РАМН).

При первой госпитализации в НЦЗД РАМН в июне 2008 г. отмечались астеническое телосложение, дефицит массы тела — 35% (вес — 32 кг, рост — 151,5 см), субфебриль-

ная температура, жидкий стул — до 2 раз в сут. В анализах крови выявлены признаки высокой иммунологической активности: повышение СОЭ до 35 мм/ч (норма до 20), СРБ — до 1,95 мг/% (норма до 0,8), повышение всех фракций иммуноглобулинов — G — 1305 мг% (норма 1083–1115), M — 203 мг% (норма 104–110), A — 407 мг% (норма 139–145); циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) — 1224 мВ (норма 109–352), гиперфибриногенемия — до 8,94 г/л (норма до 4,00), увеличение уровня растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) до 180 мкг/мл (норма 30–40). На колоноскопии при осмотре 10–15 см слизистой оболочки дистального отдела подвздошной кишки выявлялась отечность, гиперемия, контактная кровоточивость и единичные псевдополипы. Слизистая оболочка восходящей кишки с язвенными дефектами под фибрином. На слизистой оболочке поперечно-ободочной кишки афтозоподобные изменения с венчиком гиперемии на большом расстоянии друг от друга. Слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки без видимых изменений. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки кишечника выявлено, что эпителий слизистой оболочки толстой кишки с явлениями дистрофии, микроэрозиями с наложениями фибрина, собственный слой — отечный, полнокровный с кровоизлияниями, полиморфноклеточной инфильтрацией с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Заключение: острый язвенный колит. Подобные изменения могут наблюдаться в острой стадии язвенного колита или при обострении болезни Крона. Проведена видеокапсульная эндоскопия, выявившая терминальный илеит, распространенный язвенный колит (рис. 1). Распространенный гастрит, дуоденит. На основании проведенного обследования ребенку был поставлен диагноз «Болезнь Крона, терминальный илеит, правосторонний колит, высокая степень активности, стадия обострения». Педиатрический индекс активности болезни Крона (PCDIA) составлял 50 баллов. Учитывая высокую воспалительную активность заболевания, с целью индукции ремиссии была назначена глюкокортикостероидная терапия (ГКС терапия): преднизолон в дозе 1 мг/кг *per os* (с постепенной отменой по схеме), цитостатическая терапия: азатиоприн по 2 мг/кг и противовоспалительная терапия препаратом 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) — по 70 мг/кг. На фоне проводимого лечения отмечалась значительная положительная динамика в виде улучшения аппетита, прибавки веса (+5 кг за 10 мес), купирование болей в животе, нормализации стула и гематологических показателей. Однако при полной отмене ГКС терапии в феврале 2009 г. у мальчика возобновились периодические боли в околопупочной области, жидкий стул до 2–4 раз в сут. При контрольном обследовании в апреле 2009 г. определялись признаки нарастания воспалительной активности: повышение СОЭ до 29 мм/ч (норма до 20), СРБ — до 1,75 мг/% (норма до 0,8), повышение сывороточной концентрации IgM до 188 мг% (норма 104–110) и IgA до 309 мг% (норма 139–145), ЦИК — 1104 мВ (норма 109–352), гиперфибриногенемия — до 9,94 г/л (норма до 4,00), увеличение уровня РФМК до 220 мкг/мл (норма 30–40). При колоноскопии выявлены: терминальный язвенный илеит,

Рис. 1. Видеокапсульная эндоскопия у больного Г. Афты в терминальном отделе подвздошной кишки (до начала терапии инфликсимабом)





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, псориазический артрит, псориаз. Противопоказания. Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие эзкогенные 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 псориазического артрита: 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 апиrogenным 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 врачей, имеющих 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 апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Особые указания. Ремикейд® при введении может вызвать 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 сывороточной 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, лимфоцитоз, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения, депрессия, спутанность сознания, беспокойство, амнезия, апатия, нервозность, сонливость, бессонница, обострение демиелинизирующего заболевания (т.ч. рассеянного склероза), конъюнктивит, эндофталмит, кератоконъюнктивит, периорбитальный отек, экхимоз/гематома, гипертония, гипотензия, обмороч, петиехи, тромбофлебит, брадикардия, сердцебиение, спазм сосудов, цианоз, нарушение периферического кровообращения, аритмия, нарастающая сердечная недостаточность, носовое кровотечение, бронхоспазм, плеврит, отек легких, запор, желудочно-кишечный рефлекс, хейлит, дивертикулит, нарушение функции печени, холецистит, грибковый дерматит/онихомикоз, экзема, себорей, 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 очагов, оппортунистические инфекции (туберкулез, инфекция атипичной микобактерией, пневмоцистная пневмония, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, аспергиллез, листериоз и кандидоз), анафилактический шок, сывороточная болезнь, васкулит, панцифит, демиелинизирующее заболевание (рассеянный 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.

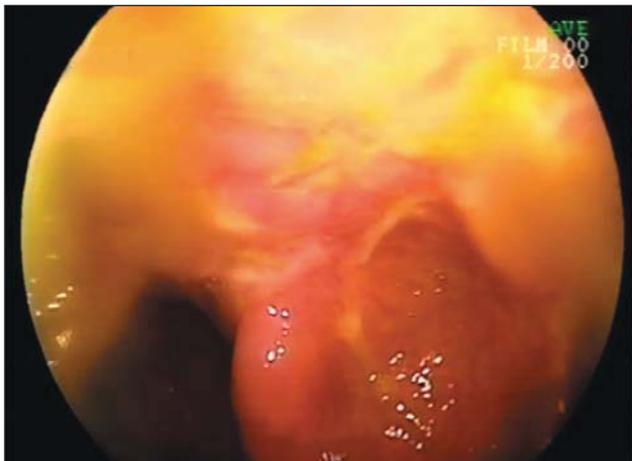
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse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



Рис. 2. Колоноскопия. Язвенный баугенит у больного Г. (до начала терапии инфликсимабом)



псевдополипы терминального отдела подвздошной кишки, эрозивный баугенит, распространенный колит. Видеокапсульное исследование подтвердило эрозивно-язвенное поражение подвздошной кишки, афтозное левостороннее поражение толстой кишки; эрозивно-язвенные изменения в вышележащих отделах тонкой кишки не выявлены. Учитывая локализацию поражения (терминальный илеит), умеренную степень воспалительной активности, недавний курс системных глюкокортикостероидов, мальчику был назначен гормональный препарат местного действия будесонид сроком на 2 мес. Противовоспалительная и цитостатическая терапия проводилась в прежнем объеме. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации стула, купирования болевого синдрома, прибавки в весе. Однако при плановом обследовании в НЦЗД РАМН в декабре 2009 г. вновь отмечено нарастание воспалительной активности заболевания: СРБ — до 10,03 мг/л (норма до 5), повышение всех фракций

Рис. 4. Больной Г. Динамика гематологических показателей на фоне проводимого лечения

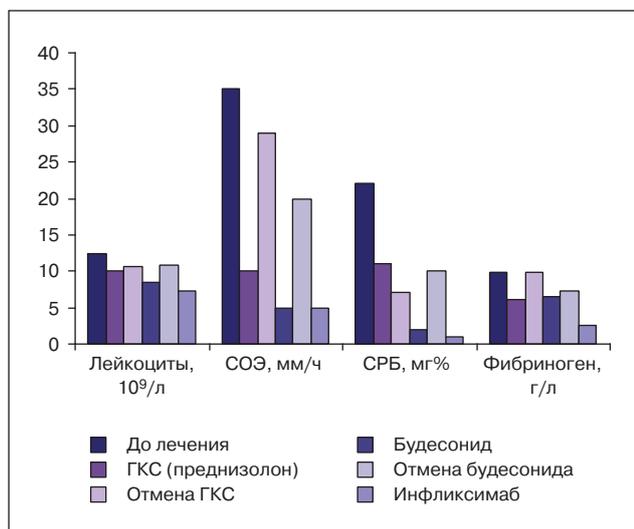
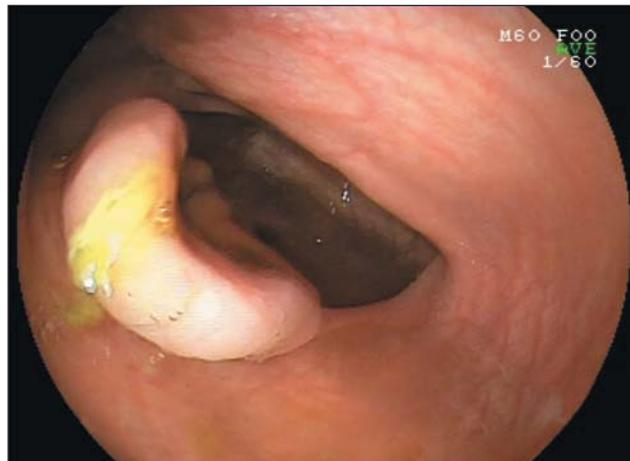


Рис. 3. Колоноскопия. Рубцовый баугенит у больного Г. (через год после начала антицитокиновой терапии инфликсимабом)



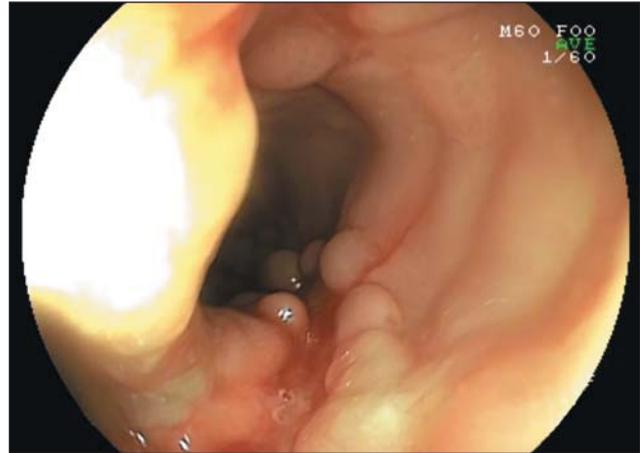
иммуноглобулинов в сыворотке крови — G — 1380 мг% (норма 1083–1115), M — 211 мг% (норма 104–110), A — 360 мг% (норма 139–145), ЦИК — 994 мВ (норма 109–352), гиперфибриногенемия — до 7,32 г/л (норма до 4,00), увеличение РФМК до 160 мкг/мл (норма 30–40), повышение титра аутоантител к сахаромицетам — антитела SCA IgG — 51,0 Ед/мл (норма до 10), IgA — 36,0 Ед/мл (норма до 10). По данным проведенного эндоскопического обследования также отмечались признаки высокой воспалительной активности болезни Крона: терминальный язвенный илеит, эрозивный баугенит, распространенный колит (рис. 2). В связи с рентгенологическими данными за выраженные участки сужения в подвздошной и слепой кишке, значительное замедление пассажа контрастного вещества по нижним отделам ЖКТ от видеокапсульного исследования было решено воздержаться. Учитывая сохраняющуюся высокую активность на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, формирование стероидзависимости, была начата антицитокиновая терапия химерными моноклональными антителами к ФНО α — инфликсимабом в дозе 5 мг/кг (200 мг) по схеме 0–2–6–8 нед. С самого начала антицитокиновой терапии у ребенка значительно улучшилось самочувствие, появился аппетит, прибавка в весе составила 10 кг за 1 год, исчезли боли в животе, нормализовался стул и показатели клинического и иммунологического анализа крови. По данным проведенной колоноскопии через 1 год от начала антицитокиновой терапии (в декабре 2010 г.) визуализировался только рубцовый баугенит (рис. 3), а гистологическое исследование слизистой оболочки кишечника свидетельствовало об умеренно выраженном хроническом неспецифическом воспалении. Данный клинический случай позволяет продемонстрировать эффективность назначения антицитокиновой терапии (рис. 4). На основании этих результатов можно говорить о формировании клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии болезни Крона через 1 год от начала лечения инфликсимабом. На настоящий момент ребенок

продолжает лечение инфликсимабом, на фоне которого сохраняется клиничко-эндоскопическая ремиссия болезни Крона.

Больная Е., 14 лет. Из анамнеза известно, что девочка от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды вторые, срочные, путем кесарева сечения, вес при рождении — 3000 г, длина тела — 49 см. Физическое и психомоторное развитие по возрасту.

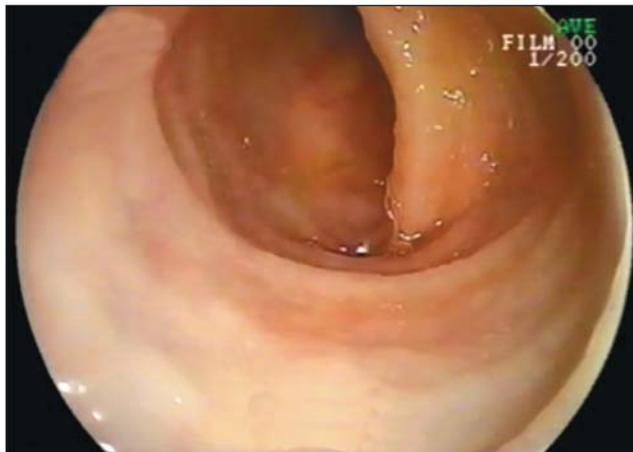
Ребенок болен с осени 2009 г., когда появились боли в животе, тошнота, снижение аппетита, кашицеобразный стул до 6–8 раз в сут. При амбулаторном обследовании в анализах крови обнаружены изменения в виде лейкоцитоза до $14,4 \times 10^9/\text{л}$ и ускорения СОЭ до 35 мм/ч. В декабре 2010 г. состояние ребенка ухудшилось: появилась эпизодическая рвота, стул участился до 10 раз в сут, отказывалась от еды; в контрольных анализах крови лейкоциты повысились до $19 \times 10^9/\text{л}$. Девочка была госпитализирована в инфекционное отделение по месту жительства, где находилась с диагнозом «Острый гастроэнтерит». В январе 2010 г. обследовалась в эндокринологическом отделении, где была исключена первичная эндокринная патология, сопровождающаяся кахексией и диффузными заболеваниями соединительной ткани. На основании данных компьютерной томограммы брюшной полости и результата костномозговой пункции была исключена онкологическая патология. В феврале–марте 2010 г. находилась в гастроэнтерологическом отделении с диагнозом «Целиакия атипичная, период клинической манифестации». Диагноз выставлен на основании обнаруженного повышенного титра антител класса G к глиадину — 37 ЕД/мл и результата гистологического исследования тощей кишки (очаговая атрофия ворсинок). С марта 2010 г. девочка соблюдала безглютеновую диету. В мае 2010 г. отмечалось усиление болей в животе, рвота, снижение аппетита и потеря веса. Ребенок повторно госпитализировался в гастроэнтерологическое отделение: по данным ирригографии органических заболеваний кишечника не выявлено. Был назначен преднизолон в дозе 7 мг в сут. Во время очередной госпитализации в августе 2010 г. при проведении колоноскопии был диагностирован колит с признаками атрофии. Проведена лактазная кривая, тип плоский. С сентября 2010 г. ребенку проводилась провокация глютенсодержащей диетой, на фоне которой не отмечалось ухудшение состояния, однако возрос титр антител класса G к глиадину до 24 ЕД/мл. Дозу ГКС терапии повысили до 1,5 мг/кг, на фоне чего у девочки купировался болевой синдром, нормализовался стул и появился аппетит. При снижении дозы ГКС симптомы возобновились. Учитывая неэффективность терапии, для уточнения диагноза и определения тактики дальнейшего лечения девочка в конце апреля 2011 г. была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой НЦЗД РАМН. При поступлении в отделение состояние было расценено как тяжелое за счет кахексии (дефицит массы тела 42%), метаболических нарушений, симптомов интоксикации, выраженного депрессивного синдрома. Обращали на себя внимание выраженная бледность кожных покро-

Рис. 5. Колоноскопия. Афтозный илеит у больной Е. (до начала антицитокиновой терапии инфликсимабом)



вов и усиление венозного рисунка по всему телу. Стул на момент поступления — 2 раза в сут, кашицеобразной консистенции с примесью слизи. В лабораторных анализах: повышение СОЭ до 50 мм/ч (норма до 30), железодефицитная анемия: снижение гемоглобина до 89 (норма 120–155) и сывороточного уровня железа до 2,4 мкмоль/л (9–21,5); СРБ — до 40,71 мг/л (норма до 5); гипоальбуминемия — до 27 г/л (38–54), гиперфибриногенемия — до 6,26 г/л (норма до 4,00); повышение фекального кальпротектина (> 300 мкг/г). С диагностической целью была выполнена колоноскопия: слизистая подвздошной кишки с множеством язвенных дефектов щелевидной формы в виде «следов улитки» до 3 см, деформацией просвета за счет разрастания грануляционной ткани и псевдополипов, выраженной контактной кровоточивостью (при биопсии). Баугиневая заслонка щелевидной формы, расположена в типичном месте. Слизистая слепой, восходящей, поперечно-ободочной, нисходящей, сигмовидной кишки розовая, с четким сосудистым рисунком, складки эластичные, легко расправляются воздухом. Просвет кишки сохранен. Слизистая оболочка прямой кишки отечная, со смазанным сосудистым рисунком. Заключение: Терминальный язвенный илеит. Проктит. Эндоскопическая картина тонкой кишки характерна для болезни Крона в стадии деструкции (рис. 5). При гистологическом исследовании: фрагменты слизистой оболочки тонкой кишки со значительно выраженными явлениями хронического неспецифического воспаления; склерозом собственной пластинки слизистой: местами отекающей, ворсинки резко утолщены, укорочены, местами сглажены; бокаловидные клетки гиперплазированы; мелкие, частью деформированные фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с неравномерной небольшой лимфоплазмочитарной инфильтрацией, ровными округлыми криптами, число бокаловидных клеток в которых местами уменьшено. Заключение: Картина слабо и неравномерно выраженного хронического неспецифического воспаления. Морфологическая картина идентична во всех биоптатах. При проведении эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) были выявлены признаки поверхностного гастродуоденита и мальб-

Рис. 6. Колоноскопия. Нормальная слизистая оболочка у больной Е. (через 14 нед после начала антицитокиновой терапии инфликсимабом)



сорбции тонкой кишки. На основании гистологического исследования биоптатов тощей кишки, взятой при проведении ЭГДС, была исключена целиакия (отсутствие атрофии ворсин тощей кишки). По данным проведенного обследования, ребенку был выставлен диагноз «Болезнь Крона толстой и тонкой кишки, высокая степень активности, обострение». Индекс PCDA (педиатрический индекс активности болезни Крона) составлял более 40 баллов. Учитывая высокую воспалительную активность заболевания и формирование стероидзависимости, была начата терапия инфликсимабом в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–6–8 нед на фоне противовоспалительной терапии препаратом 5-СК в дозе 50 мг/кг, цитостатической тера-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазанкова Л. Н., Халиф И. Л., Водилова О. В. Болезнь Крона у детей. Принципы диагностики и лечения. — М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Sartor R. B. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterology*. — 1997; 92 (Suppl. 12): 533–589.
3. Scaldaferrri F., Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis // *J. Dig. Dis.* — 2007; 8: 171–178.
4. Papadakis K. A., Targan S. R. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Ann. Rev. Med.* — 2000; 51: 289–298.
5. Breese E., Michie C., Nicholls S. et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. — 1994; 106: 1455–1466.
6. Белоусова Е. А., Моисеев С. В. Инфликсимаб: 10 лет успешного применения при воспалительных заболеваниях кишечника // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2010; 19 (1): 50–54.
7. Targan S., Hanauer S., van Deventer S. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohns disease // *N. Engl. J. Med.* — 1997; 337: 1029–1035.
8. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G. et al. Maintenance infliximab for Crohns disease: the ACCENT I randomized trial // *Lancet*. — 2002; 359 (9317): 1541–1549.
9. Bruce E., Sands M., Frank H. et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohns disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004; 350: 876–885.
10. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohns disease in children // *Gastroenterology*. — 2006; 3.
11. 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 Crohns disease naive to immunomodulators and biologic therapy // *Gut*. — 2008; 57 (Suppl. II): 1.

пии азатиоприном — по 1 мг/кг и ГКС терапии метилпреднизолоном в дозе 8 мг с последующей отменой в течение 1 мес. За время наблюдения состояние ребенка значительно улучшилось: прекратились боли в животе, нормализовался стул, уменьшились жалобы на слабость; девочка прибавила в весе (+6 кг), исчезли симптомы депрессии, снизились лабораторные показатели активности заболевания (сывороточный уровень СРБ снизился до 2,93 мг/л). Третья инфузия препарата проводилась в стационаре по месту жительства. При повторной госпитализации в августе 2011 г. обращала внимание значительная положительная динамика в состоянии ребенка. За 3 мес девочка прибавила в весе 10 кг. При поступлении в отделение жалоб не предъявляла. Лабораторные показатели активности соответствовали нормальным значениям. Индекс PCDA снизился до 10 баллов. При колоноскопии осмотренные отделы толстой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки соответствовали эндоскопическому варианту нормы (рис. 6). При морфологическом исследовании кишечника определялись признаки хронического неспецифического воспаления с признаками слабовыраженного обострения.

На примере представленных клинических случаев мы можем судить об эффективности инфликсимаба у пациентов с различным течением и длительностью заболевания. Ответ на терапию был получен в обоих случаях, однако на разных сроках применения терапии: в первом случае клинико-эндоскопическая ремиссия была достигнута через 1 год от начала антицитокиновой терапии, во втором — на этапе индукционного курса. Таким образом, применение инфликсимаба обеспечивает успех индукционной и поддерживающей терапии при рефрактерном течении болезни Крона.