

© Т.В. Габрусская, Н.Л. Волкова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В статье описывается новое направление в терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей — антицитокиновая терапия. Приводится клинический пример успешного применения биологической терапии у ребенка с болезнью Крона.

Ключевые слова: биологическая терапия; инфликсимаб; лечение болезни Крона у детей.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ВЗК) У ДЕТЕЙ

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнью Крона и язвенным колитом, в том числе и у детей [1], что требует своевременной диагностики и оказания квалифицированной медицинской помощи согласно международным стандартам ведения таких пациентов. На современном этапе развития детской гастроэнтерологии все шире в практику внедряется антицитокиновая терапия. Антицитокиновая терапия — один из наиболее современных высокотехнологических методов лечения аутоиммунных заболеваний. Отличительной особенностью антицитокиновой терапии является избирательное влияние на наиболее важные звенья механизма развития болезни при минимальном воздействии на нормальные механизмы иммунного ответа. При лечении ВЗК у детей антицитокиновые препараты позволяют достигать клинической, эндоскопической ремиссии, восстановления физического и психического развития детей, отмены кортикостероидов, снижать риск операций и госпитализаций [2]. Расширение возможностей получения антицитокиновой терапии в России было связано с введением в 2006 году государственной программы дополнительного лекарственного обеспечения, внедрением программ высокотехнологичных видов помощи и развитием сети Центров антицитокиновой терапии (ЦАТ). В России более 100 таких центров и лишь единицы оказывают помощь детям.

Одним из таких стационаров, где применяется антицитокиновая терапия по программе высоко технологичной медицинской помощи (ВТМП), является СПбГПМУ. На базе 4-го педиатрического отделения ведется лечение детей с ВЗК. Оно является самым большим педиатрическим отделением в Клинике и рассчитано на 70 коек, 50 из которых — гастроэнтерологические, а 20 — соматические. В отделении осуществляется обследование и лечение детей, госпитализированных по поводу недостаточных прибавок веса и роста вследствие различных причин, с подозрением на целиакию, тяжелые заболевания печени и поджелудочной железы, с различными аутоиммунными заболеваниями ЖКТ и воспалительными заболеваниями кишечника. Для диагностики используются самые современные методы: лабораторное обследование (биохимические, серологические, микробиологические методы, квантифероновый тест, определение уровня кальпротектина), эндоскопические (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия) и гистологические исследования, ультразвуковая диагностика, рентгенологические исследования, в том числе компьютерная и магнитно-резонансная томография. Важно отметить, что врачи отделения работают в тесном контакте с врачами-эндоскопистами, детскими хирургами-колопроктологами, гистологами и другими специалистами стационара. Тем самым достигается высокий уровень диагностики и лечения пациентов.

С 2008 года дети с болезнью Крона имеют возможность получить антицитокиновую терапию инфликсимабом (ремикейд) в стенах нашего отделения. В настоящее время инфликсимаб является единственным из генно-инженерных биологических препаратов,

УДК: 616.344-002-031.84-053.2

одобренных в Российской Федерации для лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей с 6 лет.

Приводим клинический случай успешного применения терапии инфликсимабом у пациентки с болезнью Крона.

Анастасия, 12 лет поступила 21/09/2011 в ПО № 4 СПбГПМА экстренно с жалобами на рецидивирующие анальные трещины.

Анамнез жизни: Ребенок от 1-й нормально протекавшей беременности, срочных родов, масса при рождении 3900/51 см, из роддома выписана в срок; на грудном вскармливании до 4 месяцев, затем адаптированные смеси, прикормы с 5,5 месяцев, весоростовые прибавки и психомоторное развитие соответствовало возрасту. На 1-м году на диспансерном учете у невролога: ПЭП, синдром гипервозбудимости, в 1 год с диспансерного учета снята.

Перенесенные заболевания: инфекционный мононуклеоз (7 лет), ветряная оспа. Аллергическая реакция на цитрусовые, шоколад. Кроме того, в июне и июле аллергический ринит. Наследственность по патологии ЖКТ не отягощена.

Анамнез болезни: Осенью 2010 года появились периодические боли в животе (в эпигастрии), в связи с чем обследовались у гастроэнтеролога амбулаторно; проведено ФГДС: эрозивный гастрит, эрозивный бульбит, Нр +. Получала эрадикационную терапию. Несмотря на адекватно проводимое лечение, длительно сохранялись эрозии в желудке (до марта 2011), эрозии в 12-перстной кишке по май 2011 года. С января 2010 года на фоне приема де-нола — развитие запоров (стул 1 раз в 2 дня), на фоне чего появилась трещина, затем еще две (последняя в июне), получали местную терапию, обследовались и лечились у проктолога без значимой положительной динамики. 16.09.11 — осмотр проктолога в СПбГПМА:

- неполный свищ на 6 часов, множественные анальные трещины.
- 20.09 функционирующий парапроктит на 6 часов. Болезнь Крона (?), рекомендовано обследование в условиях гастроэнтерологического отделения. В течение последней недели до госпитализации периодические подъемы температуры до субфебрильных-фебрильных цифр. С осени 2010 года потеря веса (–3 кг). Эпизодов гемоколита, артрита в анамнезе нет.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Астенического телосложения, пониженного питания. Кожа чистая, бледная. Периферические лимфоузлы не увеличены. Катаральных явлений нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца

несколько приглушены, ритмичные, ЧСС = 72 в минуту. Живот правильной формы мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный, слизи, крови нет.

Масса 35 кг (дефицит массы тела по росту 18%). Рост 156 см.

Перианально: множественные анальные трещины, гиперемия кожи околоанальной области, слева на 3–6 часов инфильтрация, флюктуации нет + свищевой ход на 6 часов, небольшое количество гнойного отделяемого.

При первичном обследовании:

- В клиническом анализе крови лейкоцитоз до $13,6 \times 10^9$ /литре со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ до 16 мм/час;
- В биохимическом анализе крови повышение СРБ до 41 (норма до 5);
- Копрограмма без патологии (признаков колита нет);
- Кальпротектин фекальный — 665 мкг/г (норма до 50);
- Серологические маркеры ВЗК:
 - ASCA Ig G — более 200 (норма менее 20 U/ml);
 - ASCA Ig A — 1:1600 (норма менее 1:100);
 - ANCA — отрицательные;
 - Антитела к бокаловидным клеткам отрицательные.

Фиброколоноскопия:

- анальный канал, прямая кишка, сигмовидная кишка, нисходящая ободочная кишка, поперечно-ободочная кишка, восходящая кишка без особенностей,
- слепая кишка: баугиниева заслонка отечная, гиперемированная, щелевидный язвенный дефект с воспалительным экссудатом,
- подвздошная кишка-слизистая резко отечная, гиперемированная, множественные продольные язвенные дефекты с воспалительным экссудатом, участки гиперплазии.

Фиброгастродуоденоскопия:

- Поверхностный гастрит тела желудка.
- Эрозивный геморрагический антральный гастрит (антральный отдел отечен, полные эрозии с геморрагическим включением в центре).
- Поверхностный бульбит. Нодулярный проксимальный дуоденит.
- Поверхностный дистальный дуоденит.
- Нр-отрицат.

Гистологическое исследование:

- В биоптате тела желудка строма диффузно инфильтрирована преимущественно лимфоцитами. Видны лимфоидные агрегаты, в подслизистой

густые лимфоидные инфильтраты с тенденцией к образованию гранулем.

- В биоптатах 12-перстной кишки густые лимфоцитарные инфильтраты, инфильтрация выражена в подслизистом слое.
- В биоптатах из слизистой оболочки подвздошной кишки выраженный отек, единичные щелевидные язвенные дефекты, густая лимфоплазмочитарная инфильтрация.

УЗИ органов малого таза: свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу не определяется. МРТ органов малого таза: при исследовании малого таза патологических изменений не выявлено. На основании параклинической активности, повышения калпротектина до 650, повышения серологических маркеров ВЗК, данных ФГДС, ФКС и гистологического исследования биоптатов, диагностирована болезнь Крона с поражением илеоцекальной области, верхних отделов ЖКТ, перианальной области, обострение средней степени тяжести (ПИАБК 25 баллов).

Диагноз:

Основной — болезнь Крона с поражением илеоцекальной области, верхних отделов ЖКТ (желудка, 12-перстной кишки), аноректальной области, впервые диагностированная, обострение средней степени тяжести.

Осложнение — множественные анальные трещины. Параректальный свищ. Белково-калорийная недостаточность 1-й степени

Сопутствующий — хронический гастродуоденит, Нр-неассоциированный, стадия субремиссии

Назначена терапия:

- модулен IBD;
- Ципрофлоксацин;
- метронидазол;
- буденофальк;
- салофальк;
- азатиоприн.

На фоне проводимой терапии отмечалось закрытие функционирующего отверстия парапроктита, в связи с чем, несмотря на проводимую антибактериальную терапию и лечение болезни Крона, отмечалось нарастание местных изменений, 7.10.11 был диагностирован гнойный парапроктит, было проведено его вскрытие и дренирование. Кроме того, на фоне приема цитостатиков (азатиоприн, затем был заменен на пури-нетол) — выраженная тошнота, периодическая рвота, без изменений со стороны биохимических показателей, что потребовало отмены данных препаратов.

Учитывая невозможность приема цитостатиков в качестве препаратов, поддерживающих ремиссию, у ребенка со свищевой формой болезни Крона

с прогностически неблагоприятными факторами протекания заболевания (поражение верхних отделов, перианальное поражение), решено было начать биологическую терапию. Решено было начать индукционный курс ремикейда (5 мг/кг, 0–2–6 недели), 26.10.11 получила первую инфузию, перенесла без осложнений.

Предварительно была обследована на туберкулез:

- Рентгенограмма органов грудной полости: без инфильтративно-очаговых изменений, корни структурны.
- Реакция Манту отрицательная.
- Квантифионовый тест отрицательный.
- Осмотр фтизиатра: назначение биологической терапии не противопоказано.

В январе 2012 поступила для контрольного обследования (пройден индукционный курс).

При поступлении жалоб активно не предъявляет. Получает салофальк 1,0 два раза в день, ремикейд 5 мг/кг каждые 8 недель.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Астенического телосложения, пониженного питания. Кожа чистая. Периферические лимфоузлы не увеличены. В зеве катаральных явлений нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=72 в минуту. Живот правильной формы мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный, слизи, крови в стуле нет.

Перианально: на 7 часов ранка с эпителизирующимся дном, отделяемого нет, свищей, трещин нет. Масса 39 кг (+5 кг за 4 месяца). Рост 157 см.

При обследовании параклинической активности нет.

Кальпротектин снизился до 155 (норма до 50). При проведении ФГДС эрозивно-язвенных процессов выявлено не было. Проведена фиброколоноскопия: катаральный илеит, отчетливая положительная динамика по сравнению с 03/09/11.

Девочка продолжает получать биологическую терапию препаратом инфликсимаб по настоящее время.

Таким образом, биологическая терапия инфликсимабом у детей со свищевой формой болезни Крона с прогностически неблагоприятными факторами протекания заболевания может быть признана целесообразной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sherlock M., Griffiths A. Medical Therapy for Pediatric Inflammatory Bowel Disease // Curr. Gastroenterol Rep. — 2012. — Vol. 14. — P. 166–173.

2. *Spurio et al.* Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? // J. Gastrointest Liver Dis March. — 2012. — Vol. 21, N 1. — P. 67–73.

NEW OPPORTUNITIES OF TREATMENT IBD IN CHILDREN

Gabrusskaya T.V., Volkova N.L.

◆ **Resume.** New opportunities in treatment of inflammatory bowel disease- anticytokine therapy- is described in the article. A case of successful treatment of Crohn's disease using infliximab is described.

◆ **Key words:** Biologic therapy; infliximab; treatment of Crohn's disease in children.

◆ Информация об авторах

Габрусская Татьяна Викторовна — ассистент, кафедра поликлинической педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: tatyanaabrusskaya@yandex.ru.

Gabrusskaya Tatyana Viktorovna — Associate Professor, Department of Polyclinics Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.
E-mail: tatyanaabrusskaya@yandex.ru.

Волкова Наталья Леонидовна — врач-ординатор. Педиатрическое отделение № 4. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kl9nflik_mail.ru@mail.ru.

Volkova Natalya Leonidovna — Pediatrician. Pediatric Department №4. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Health Ministry of Russia. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.
E-mail: kl9nflik_mail.ru@mail.ru.