

Н.Е. Щиголева, И.А. Матина, А.П. Пономарева, Л.М. Карпина, А.А. Бологов

ГУ Российская детская клиническая больница, Москва

Применение инфликсимаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

Контактная информация:

Щиголева Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: 8 (495) 936-93-38, e-mail: Schigoleva_N_E@rdkb.ru

Статья поступила: 10.09.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Статья посвящена актуальной проблеме — терапии воспалительных заболеваний кишечника. Подробно рассмотрены аспекты использования моноклональных антител к фактору некроза опухоли при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. В статье описаны результаты собственных наблюдений и приведены данные зарубежных исследователей.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, лечение, инфликсимаб, антитела к фактору некроза опухоли, дети.

55

Инфликсимаб (Ремикейд) — моноклональные химерные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО), был одобрен для клинического применения при рефрактерной и свищевой форме болезни Крона у взрослых в 1998 г. В это же время началось активное использование данного препарата и в детской практике. Так, в опубликованном в 2000 г. обзоре Северо-Американского общества детских гастроэнтерологов и диетологов сообщалось о 617 детях, пролеченных инфликсимабом по поводу язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) [1]. Тем не менее, официально препарат разрешен к применению только у детей старше 6 лет и только при болезни Крона. В связи с ростом встречаемости воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) среди детского населения, частым выявлением тяжелых форм и обнадеживающими результатами педиатрических исследований, целесообразно еще раз поднять вопрос о терапевтических возможностях инфликсимаба при ВЗК, показаниях к применению и безопасности в детской практике.

Фактор некроза опухоли (ФНО) — провоспалительный цитокин, который играет ведущую роль в патогенезе системных иммуновоспалительных и аутоиммунных

болезней, в том числе и ВЗК. Он необходим для привлечения и активации различных иммунных клеток в очаг воспаления и повышения продукции γ интерферона Т лимфоцитами слизистой оболочки [2]. Комбинация этих двух цитокинов ускоряет апоптоз кишечного эпителия и приводит к разрушению целостности эпителиального барьера [3]. В связи с этим, нейтрализация растворимого ФНО путем связывания специфическими антителами и последующего удаления возникающих белковых комплексов, должна снижать активность воспаления. Блокирующему действию инфликсимаба и приписывается клиническая эффективность препарата при болезни Крона. Однако, период полураспада инфликсимаба в сыворотке составляет около 10 дней, а благоприятный эффект присутствовал у пролеченных больных еще на протяжении года и дольше. Это свидетельствует о существовании иных механизмов действия антител к ФНО при воспалительных заболеваниях кишечника. Очевидно, что инфликсимаб реализует свое действие, связывая мембранный ФНО. Активируя каспазы 8, 9, 3 и увеличивая соотношение проапоптотических белков bax/bcl-2 в митохондриях, он вызывает в иммунных

N.E. Schigoleva, I.A. Matina, A.P. Ponomaryova, L.M. Karpina, A.A. Bologov

State Establishment Russian Children's Clinical Hospital, Moscow

Use of infliximab in the case of inflammatory bowel disease in children

The Article is focused on the pressing issue, i.e. the therapy of inflammatory bowel diseases. It reviews in detail the aspects of using monoclonal antibodies to the tumor necrosis factor in the case of Crohn's disease and unspecific ulcerative colitis. The article describes the results of the authors' observations and provides data obtained by foreign researchers.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment, Infliximab, antibodies to the tumor necrosis factor, children.

клетках апоптоз [4–6]. Инфликсимаб селективно уничтожает активированные моноциты и Т лимфоциты в очаге воспаления, не затрагивая клетки, циркулирующие в крови и находящиеся в покое. Таким образом, преодолевается барьер устойчивости к апоптозу Т лимфоцитов в собственной пластинке слизистой, присущий болезни Крона.

Первым пациентом, получившим анти-ФНО антитела в качестве лечения, была 13-летняя девочка с тяжелой рефрактерной формой болезни Крона. Эффект был поразительно быстрым и сопровождался заживлением язвенных дефектов [7]. В 1999 г. совместными усилиями гастроэнтерологов США и Европы было проведено первое контролируемое многоцентровое исследование применения инфликсимаба у детей [8]. Двадцать одному ребенку с тяжелой рефрактерной формой болезни Крона однократно был введен инфликсимаб. В зависимости от рандомизации пациенты получили препарат в дозе 1, 5, или 10 мг/кг. По истечении месяца после инъекции 86% детей отреагировали на терапию инфликсимабом 5 мг/кг и 14% пациентов достигли ремиссии. Больные, получившие 10 мг/кг, отреагировали в меньшем проценте случаев (57%), но достигли ремиссии в 43% случаев. К 12 и 20 неделе ремиссия была констатирована у 14 и 50% пациентов, соответственно, в группе, получившей препарат в дозировке 5 мг/кг; и у 33 и 33%, соответственно, в группе, получившей 10 мг/кг. Таким образом, по результатам исследования, доза 5 мг/кг выглядела предпочтительнее, но на достижение ремиссии заметное влияние оказывала сопутствующая кортикостероидная терапия. За этим наблюдением последовала серия небольших пилотных испытаний. Результаты всех их оказались схожи: препарат демонстрировал высокие результаты у детей с рефрактерной формой болезни Крона [6, 9–14], в том числе и с осложненным метастатическим поражением [15]. Эффективность препарата по результатам проспективного мультицентрового рандомизированного открытого исследования REACH у детей со среднетяжелой и тяжелой формой болезни Крона [16] превосходила подобные результаты у взрослых в исследовании ACCENT [17]. К десятой неделе клинический эффект был достигнут у 88,4% детей, клиническая ремиссия — у 58,9% пациентов; тогда как у взрослых к десятой неделе клинический эффект отмечался только у 66,7%, ремиссия — у 39,1% больных. В данном исследовании также изучалось два режима поддерживающей терапии: введение инфликсимаба каждую 8-ю и каждую 12-ю неделю. Лучший результат был получен при более интенсивной терапии — при введении препарата каждую 8 неделю. В этой группе к 54-й неделе терапии клинический эффект сохранялся у 63,5% пациентов, а клиническая ремиссия — у 55,8% больных. При режиме введения инфликсимаба 1 раз в 12 недель, к 54-й неделе лечения положительный терапевтический эффект сохранялся лишь у 33,3% больных, а клиническая ремиссия — у 23,5% больных. Интересен тот факт, что при однократной инфузии инфликсимаба клинический эффект был более продолжительным у больных с длительностью заболевания менее 2 лет [10].

Наиболее важный вопрос — снимает ли препарат анти-ФНО необходимость в стероидной терапии у детей с болезнью Крона, остается открытым. Имеются и сторонники, и противники данного подхода [18–21]. По данным единственного многочисленного мультицентрового рандомизированного исследования REACH, включавшем 112 детей, свободная от стероидов ремиссия к 54 неделе была достигнута у 75% больных, получавших инфликсимаб каждые 8 недель.

Обнадёживающие результаты, но с меньшей доказательной основой были получены и при лечении язвенного

колита у детей. Ретроспективное наблюдение 9 пациентов детского госпиталя в Филадельфии показало, что кратковременное лечение ассоциировано с благоприятным эффектом (клиническое улучшение наблюдалось у 7 пациентов), который мог сохраняться и в дальнейшем [22]. В другом исследовании 14 детей с язвенным колитом получали три внутривенные инфузии инфликсимаба в дозировке 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях. Отреагировали на терапию 11 пациентов [23]. В открытом исследовании, проведенном в детском центре Джонса Хопкинса, включившем 12 детей, полная ремиссия была достигнута у 9 пациентов, из них у 8 ответ на лечение сохранялся и в отдаленном периоде (медиана длительности наблюдения составила 10,4 месяца), доза стероидов была снижена с 45 мг/сут после первой инфузии инфликсимаба до 7,8 мг/сут через 7 нед ($p = 0,008$) [24]. Все три испытания были ретроспективными и не контролируемыми, а потому их интерпретация должна осуществляться с большой осторожностью.

Первые публикации об успешном применении инфликсимаба вызвали некоторую эйфорию. Однако вслед за этим появились и отрезвляющие сообщения о неудачах и серьезных побочных явлениях, иногда приводивших к летальным исходам [25]. К настоящему времени этот препарат получили уже около 1 млн 200 тыс. пациентов во всем мире. Именно по инфликсимабу имеется наибольший опыт применения и наибольшая база данных по безопасности.

Побочные действия инфликсимаба включают реакции, связанные с непосредственным введением препарата (лихорадка, головная боль, уртикарная сыпь, тошнота, боль в животе, боль в месте инъекции), различные инфекции и гнойно-воспалительные процессы, которые в большинстве случаев не носят серьезного характера. Поскольку инфликсимаб — это мышино-человеческие химерные антитела, то они сами могут служить объектом продукции антихимерных антител после однократной или повторных инфузий. Исследования у взрослых показывают, что антихимерные антитела обнаруживаются у 13% больных; их наличие, по мнению ряда авторов, ассоциировано с более высокой частотой инфузионных реакций [26]. В редких случаях развиваются демиелинизирующие процессы и аллергические реакции. Установлено, что инфликсимаб может вызывать активацию старых очагов туберкулеза, поэтому у врачей должна быть соответствующая настороженность. Перед назначением препарата необходимо обследовать больных рентгенологически и с применением туберкулиновых проб.

Согласно TREAT-регистру, на август 2004 г. анализ безопасности длительной (более года) терапии был проведен у 6290 пациентов с болезнью Крона, из которых 3179 больных получали инфликсимаб и 3111 находились на других видах терапии [27]. Острые постинфузионные реакции встречались у 4,6% больных, получавших инфликсимаб, на 20 309 инфузий. Достоверно выше в этой группе была частота серьезных инфекционных осложнений 1,27 на 100 пациентов-лет. Однако дополнительный логический регрессионный анализ показал, что независимыми факторами развития инфекций были преднизолон, тяжесть заболевания и использование наркотических анальгетиков, а не инфликсимаб. Случаев туберкулеза не было отмечено ни в одной группе. Конечно, наибольшие беспокойства обусловлены риском развития злокачественных новообразований. В регистре TREAT не выявлено повышение риска развития новообразований у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб. Частота развития неоплазий была одинаковой в обеих группах.

В литературе идут оживленные дискуссии о взаимосвязи между лечением инфликсимабом и возникновением лимфомы, так как описаны случаи развития лимфом среди

пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получавших инфликсимаб [28]. К 1999 г. у 7 человек из 917 больных, участвовавших в клинических испытаниях, развилась лимфома [29]. В июне 2006 г. были опубликованы постмаркетинговые сообщения о 6 случаях развития редкого подтипа неходжкинской лимфомы (гепатолиенальная Т клеточная лимфома) у подростков и молодых пациентов с болезнью Крона в возрасте от 12 до 31 года (5 из этих пациентов были в возрасте от 12 до 19 лет). Все они одновременно с инфликсимабом получали азатиоприн и 6-меркаптопурин. Длительность терапии составляла от 1–2 инфузий до 4 лет поддерживающей терапии. Причинная роль инфликсимаба в развитии гепатолиенальной Т клеточной лимфомы не установлена и остается неясной. Нет ни одного упоминания о случаях развития лимфомы у пациентов с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориазическим артритом, псориазом или язвенным колитом, по поводу которых назначалось лечение инфликсимабом.

Таким образом, решение о назначении инфликсимаба детям нужно принимать, учитывая потенциальные побочные явления. Очень важны детальный сбор анамнеза, физикальные данные, результаты лабораторных исследований. Перед назначением иммуносупрессивной и анти-ФНО терапии соответствующими методами обследования должна быть исключена возможность инвазии паразитами или инфицирование микроорганизмами и вирусами. За пятилетний период (2004–2009 гг.) в отделении гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы (г. Москва) терапию инфликсимабом получили 24 ребенка с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. В данной группе пациентов было проведено 27 индукционных курсов, так как 3 детям препарат назначался повторно. Препарат вводился в соответствии с инструкцией из расчета 5 мг/кг массы тела, у 4 детей доза препарата повышалась до 10 мг/кг массы тела. Индукционный курс включал 3 введения препарата по схеме 0–2–6 нед. Поддерживающее лечение различной длительности проводилось планово после индукционного курса с регулярными инфузиями инфликсимаба каждые 8 нед. Возраст пациентов варьировал от 3 до 17 лет, средний возраст составил $12,17 \pm 0,58$ лет, медиана 12,0 лет (рис. 1).

Необходимо отметить, что у большинства детей на момент начала терапии инфликсимабом была значительная длительность болезни и в среднем составила $3,92 \pm 0,17$ года (медиана 2,5 г.). Кроме того, всем пациентам ранее без эффекта была проведена иммуносупрессивная терапия: только 3 ребенка до начала терапии инфликсимабом получали иммуносупрессивную терапию менее 6 месяцев; остальные пациенты находились на поддерживающем лечении стероидами, азатиоприном от 1 года до нескольких лет.

На момент начала терапии инфликсимабом 18 пациентов получали преднизолон, 21 — азатиоприн, 1 — циклоспорин и 1 — метотрексат. Полностью отменить терапию стероидами, на фоне поддерживающего лечения анти-ФНО, не смогли 7 человек, из них 5 больных с тяжелым течением язвенного колита, 1 ребенок с болезнью Крона толстой кишки, осложненной хроническим ювенильным артритом, в связи с сохраняющейся высокой активностью артрита и 1 ребенок с болезнью Крона тонкой кишки и экссудативной энтеропатией. У всех пациентов удалось снизить дозу стероидов до 0,2–0,3 мг/кг в сут (рис. 2). Можно отметить, что чем выше была исходная доза преднизолона, тем значительнее оказалась степень ее снижения на фоне терапии инфликсимабом.

До начала терапии всем пациентам проводилось обследование для исключения латентного туберкулеза (рентгено-

графия легких и реакция Манту с 2 ТЕ, консультация фтизиатра) и активной ЦМВ-инфекции (иммуноферментный анализ сыворотки крови на наличие IgM, IgG, по показаниям — ПЦР).

Мы использовали инфликсимаб у 13 пациентов с рефрактерным течением язвенного колита с высокой эндоскопической активностью (рис. 3).

В группе больных с язвенным колитом только индукционный курс был проведен 3 детям, из них 1 ребенку повторно через год. У всех пациентов клиническая ремиссия была достигнута после 2-го введения препарата, эндоскопическая (оценивалась по результатам ректороманоскопии, проводившейся после 3-го введения инфликсимаба) — только у 2-х больных, у третьего пациента сохранялась выраженная эндоскопическая активность. В качестве поддерживающего лечения после окончания индукционного курса все пациенты получали азатиоприн. На фоне приема азатиоприна у 2 детей обострения болезни на протяжении двух лет наблюдения не отмечалось (именно у этих пациентов была достигнута эндоскопическая ремиссия на фоне индукционного курса). У 1-го пациента имело место среднетяжелое обострение язвенного колита через 12 мес после окончания индукционного курса и в качестве поддерживающего лечения был назначен микофенолат мофетил. Обострений заболевания на протяжении двух лет наблюдения у этого пациента не было, по данным фиброколоноскопии, проведенной через 2 года от окончания повторного индукционного курса инфликсимаба, констатирована эндоскопическая ремиссия.

Рис. 1. Распределение по возрасту больных, получавших терапию инфликсимабом

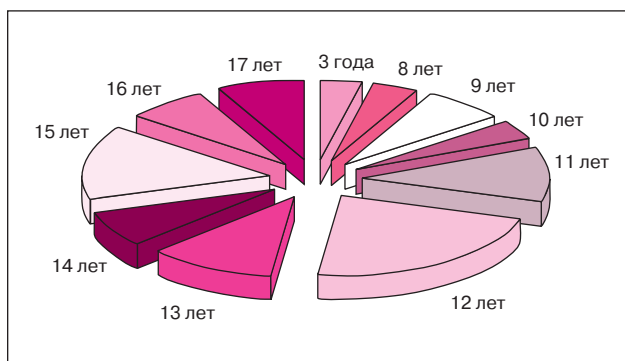


Рис. 2. Индивидуальная динамика дозы преднизолона на фоне терапии инфликсимабом у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

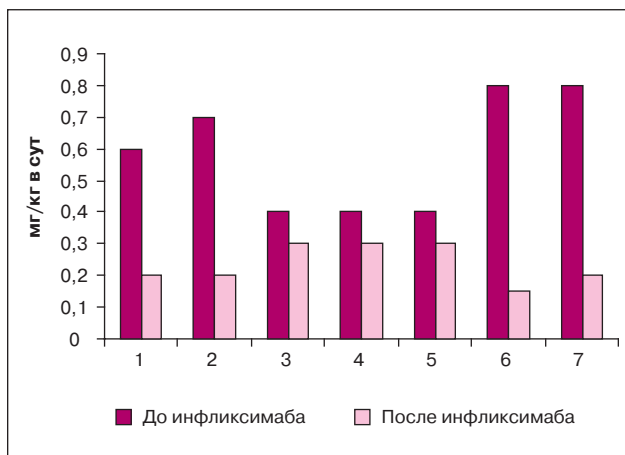


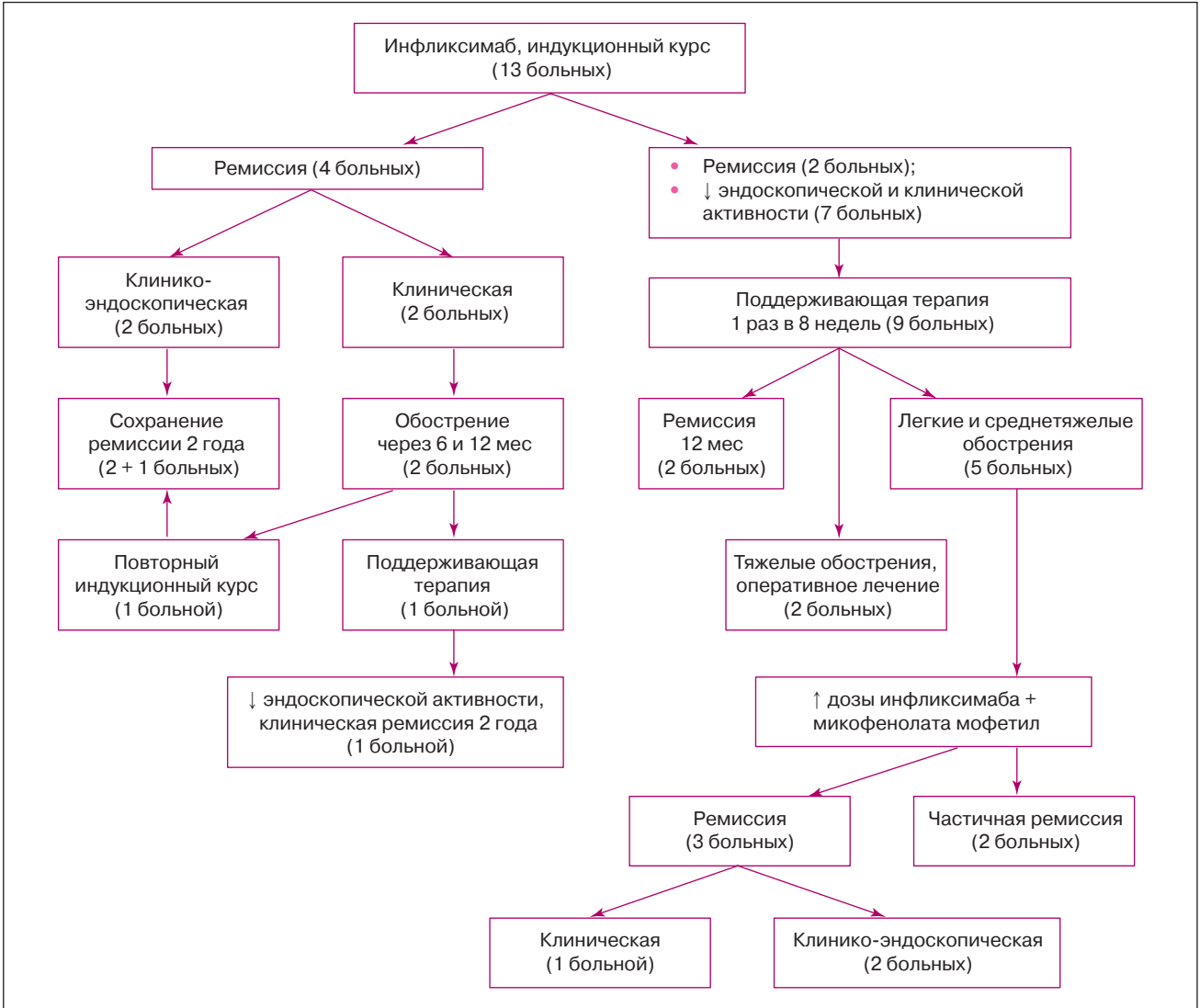
Таблица. Терапия неспецифического язвенного колита у детей на момент начала поддерживающей терапии инфликсимабом

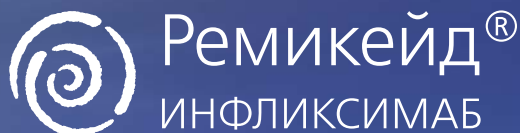
Препарат	Количество больных (9 человек)
Преднизолон:	8
1 мг/кг в сут	1
0,5 — меньше 1 мг/кг в сут	5
до 0,5 мг/кг в сут	2
Азатиоприн (с преднизолоном)	7
Селлсепт (с преднизолоном)	1
Метотрексат (без преднизолона)	1

Одному ребенку, получившему только индукционный курс инфликсимаба, через 6 месяцев, в связи с умеренным обострением язвенного колита и гормонозависимостью, препарат был назначен повторно в качестве поддерживающей терапии как монотерапия. Проведено 7 инфузий:

после 1-го введения была достигнута стойкая клиническая ремиссия, по данным контрольной фиброколоноскопии отмечалось снижение эндоскопической активности с выраженной до минимальной. Ребенок был переведен на терапию азатиоприном. Плановое поддерживающее лечение инфликсимабом проведено у 9 больных: на момент начала терапии 8 детей получали преднизолон (7 — в сочетании с азатиоприном и 1 пациент — в сочетании с микофенолата мофетилем) и 1 больной получал метотрексат, который в последующем был отменен (табл.). Свободную от стероидов ремиссию удалось достичь у 3 пациентов, из них у 2 — через 3 месяца от начала терапии и у 1 — через 6 месяцев. Отменить стероиды не удалось 5 пациентам, однако у всех детей доза преднизолона была снижена до $\leq 0,3$ мг/кг массы тела в сутки. На фоне поддерживающего лечения инфликсимабом обострений болезни в течение одного года после 1-го введения препарата не было у 2 детей. Двое больных были прооперированы: один через 16 нед, другой через 22 нед от начала терапии инфликсимабом. У остальных 5 пациентов на протяжении 38 нед терапии анти-ФНО имело место клиническое улучшение. Зафиксированы 3 среднетяжелых и 10 легких обострений язвенного колита на протяжении периода терапии. В последующем эти

Рис. 3. Эффективность применения инфликсимаба при язвенном колите у детей





ИЗМЕНЯЯ БУДУЩЕЕ



РЕМИКЕЙД®
Международное непатентованное название (МНН): инфликсимаб. **Состав:** Активное вещество: инфликсимаб. Вспомогательные вещества: сахароза, полисорбат 80, натрия дигидрофосфат, натрия гидрофосфат.
Фармакотерапевтическая группа. Селективные иммунодепрессанты. Код АТХ: L04AA12. **Биологические свойства.** Ремикейд является химерным соединением на основе гибридных мышечных и человеческих IgG1 моноклональных антител. Ремикейд обладает высоким сродством к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа и участвует в реакциях иммунной системы. **Показания к применению в педиатрии: болезнь Крона у детей и подростков.** Лечение больных детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно, страдающих болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей глюкокортикостероиды и/или иммунодепрессанты. Лечение Ремикейдом способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене глюкокортикостероидов, улучшению качества жизни больных. **Противопоказания.** Реакции повышенной чувствительности на инфликсимаб, другие мышечные 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.** Препарат вводят внутривенно капельно в течение не менее 2-х часов, со скоростью не более 2 мл/мин, с использованием инфузионной системы с встроеным стерильным апиогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1,2 мкм). Общая продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. **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. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 8 недель. У некоторых пациентов для достижения эффекта от лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Лечение Ремикейдом следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов – 6-меркаптопурина, азатиоприна или метотрексата. При отсутствии эффекта от лечения в течение 10 недель дальнейшее применение Ремикейда не рекомендуется. **Повторное назначение Ремикейда при ревматоидном артрите и болезни Крона.** В случае рецидива заболевания Ремикейд может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. Повторное применение препарата через 2-4 года после введения последней дозы у значительного процента пациентов сопровождается развитием аллергических реакций замедленного типа. Риск развития этих реакций в интервале 16 недель – 2 года не известен. Поэтому проведение повторного лечения с интервалом более 16 недель не рекомендуется. **Побочное действие.** Наиболее частые побочные явления (частота $<1:10 - >1:100$): 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. Полную информацию, о побочном действии и взаимодействии с другими лекарственными средствами см. в инструкции по медицинскому применению. **Форма выпуска.** По 100 мг активного вещества в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками и защищенными пластиковыми крышками. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Условия хранения и транспортирования.** 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 аптек – по рецепту. **Производитель:** Сентокор Б.В., Эйндховен 101, 2333 СВ, Лейден, Нидерланды. **Примечание:** По вопросам качества и побочного действия обращаться в ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора» по адресу: Москва 119002, пер. Сивцев-Вражек, д.41, тел. (495) 241-39-22, факс (495) 241-92-38, или к представителю Производителя в России: ООО «Шеринг-Плау, часть MSD» по адресу: Москва, 119049, ул. Шаболовка, 10 стр.2, тел. (495) 916-71-00, факс (495) 916-70-94. Ремикейд зарегистрирован в Российской Федерации: РУ П N 012943/01-251209. **Внимание!** Полную информацию о препарате Ремикейд, включая данные по приготовлению инфузионного раствора, особые указания, а также более подробную информацию о побочном действии смотрите в инструкции по применению, вложенной в упаковку. Введение Ремикейда может осуществляться только под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, псориазом, псориатическим артритом или воспалительными заболеваниями кишечника.

За дополнительной информацией обращайтесь
в ООО «Шеринг-Плау», часть MSD
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2
Тел.: (495) 916-71-00
Факс: (495) 916-70-94

SP-PR-Rem - 07-01-10



пациенты были переведены на поддерживающее лечение микофенолата мофетилем, на фоне которого стойкая клиническая ремиссия была достигнута у 3 из 5 детей. У 4 детей этой группы доза инфликсимаба была повышена до 10 мг/кг массы тела в сут, однако положительного терапевтического эффекта достигнуто не было.

Эндоскопическая ремиссия (оценивалась по результатам ректороманоскопии после 3-го и 6-го введений инфликсимаба) на фоне поддерживающего лечения была достигнута только у 2-х пациентов: у одного после 3-го введения препарата, у другого — после 6-го введения.

Длительность катамнеза после отмены инфликсимаба варьирует от 3 до 22 мес и составляет в среднем $15,5 \pm 4,3$ мес. Азатиоприн в качестве поддерживающей терапии получали 2 больных, микофенолата мофетил — 6 пациентов, из них 3 в сочетании с преднизолоном. Только у 4 детей обострений заболевания за период наблюдения не было. Двое больных прооперировано в связи с тяжелыми обострениями болезни: один через 10 мес от окончания терапии инфликсимабом в связи с тяжелым обострением язвенного колита, другой — через 14 мес. У данного пациента имела место гормонозависимость, сохранялась выраженная эндоскопическая активность.

У одного из пациентов каждые 2–3 месяца отмечаются легкие обострения язвенного колита, у другого — среднетяжелое обострение зафиксировано через 3 мес после окончания поддерживающего лечения. Данный пациент получал инфликсимаб в течение 2 лет. Эндоскопическая ремиссия сохраняется у 3 детей, выраженная эндоскопическая активность по данным контрольной фиброколоноскопии констатирована у 2-х пациентов, умеренная — у 2-х и минимальная у 1-го.

Среди пациентов, пролеченных инфликсимабом, было 11 детей с болезнью Крона, получивших 12 индукционных курсов (Медиана длительности болезни у них составила 22 мес). Поддерживающее лечение проведено 9 пациентам. Одному ребенку препарат был назначен в качестве поддерживающего лечения через 3 года после проведения первого индукционного курса в связи с тяжелым обострением болезни. Курс терапии инфликсимабом был прерван после 1-го введения у одного ребенка.

Из 11 пациентов, получивших инфликсимаб, 6 детей были с изолированным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта: 3 ребенка с изолированным поражением толстой кишки, 2 — подвздошной и 1 пациент — тонкой кишки. Илеоколит имел место у 1 пациента. Сочетанное поражение двенадцатиперстной кишки, терминального отдела подвздошной и толстой кишки — у 1 больного. У 3 пациентов процесс в ротовой полости сочетался с поражениями различных отделов желудочно-кишечного тракта: пищевода, двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки.

У половины больных имели место внекишечные осложнения болезни Крона: у двоих детей — хронический ювенильный артрит и по одному пациенту с системным васкулитом, псориазом, аутоиммунным гепатитом, гангренозной пиодермией. Периаанальные проявления болезни Крона наблюдались только у двух пациентов в виде простых параректальных свищей.

Активность патологического процесса оценивали по педиатрическому индексу активности болезни Крона. На момент назначения инфликсимаба у 7 пациентов педиатрический индекс активности болезни Крона варьировал от 30 до 65 баллов ($35,6 \pm 11,2$). Основную часть группы составили пациенты с умеренной, а у двоих детей отмечена выраженная активность. Показанием к назначению инфликсимаба двум пациентам стала выраженная активность хронического ювенильного артрита. Гормонозависимость имела место у 6 больных.

Все пациенты получали инфликсимаб в сочетании с азатиоприном.

На момент назначения препарата анти-ФНО в качестве поддерживающего лечения 6 детей получали преднизолон, из них 5 человек в сочетании с азатиоприном, 3 ребенка получали только поддерживающую терапию азатиоприном.

Продолжительность терапии инфликсимабом варьировала от 14 до 94 нед ($47,8 \pm 23,4$ нед).

Клиническая ремиссия болезни Крона (снижение педиатрического индекса активности менее 10 баллов) была достигнута у всех детей с активной формой в различные сроки. После первого введения препарата у 6 больных, после второго введения у 2 больных, после третьего — у 1 ребенка. У всех пациентов с параректальными свищами после 1-го введения препарата прекратилось отделяемое из свищей, у одного из них свищ закрылся. На фоне поддерживающего лечения инфликсимабом обострений болезни не было отмечено ни у одного пациента. У 4 пациентов через 12 нед от начала терапии был отменен преднизолон.

У двух больных с поражением ротовой полости рубцевание язв отмечено уже после 1-го введения инфликсимаба, у одного — после 2-го введения. По данным фиброэзофагогастодуоденоскопии, у 3 больных с поражением двенадцатиперстной кишки эндоскопическая ремиссия была достигнута после 2-го введения препарата, у одного с поражением пищевода эндоскопическая ремиссия достигнута только после 8-го введения. Контрольная фиброколоноскопия была проведена только у одного ребенка после 8-го введения инфликсимаба, констатирована эндоскопическая ремиссия. У больной с болезнью Крона, осложнившейся вторичной экссудативной энтеропатией после 3-го введения препарата, стабилизировались показатели общего белка и альбумина.

Из двух детей с неактивной стадией болезни Крона толстой кишки и тяжелым обострением хронического ювенильного артрита после 1-го введения инфликсимаба стойкая клиничко-лабораторная ремиссия артрита была достигнута у одного пациента. Однако через 3 месяца после отмены препарата (проведено 7 введений) отмечалось тяжелое обострение спондилоартрита. У другого ребенка на фоне поддерживающего лечения (проведено 9 введений) имело место лишь кратковременное улучшение от 4 до 7 нед после введения препарата.

Среди пациентов, длительно находившихся на поддерживающем лечении инфликсимабом, были 2 ребенка с хроническим вирусным гепатитом. У больного с хроническим гепатитом В + D, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, нормализовался уровень сывороточных трансаминаз, но сохранялась высокая степень репликации как вируса В, так и D. У пациента с хроническим гепатитом С на фоне лечения инфликсимабом был достигнут ранний вирусологический ответ.

Отмечена высокая эффективность препарата в лечении гангренозной пиодермии, что учитывая низкую результативность терапии этого осложнения высокими дозами стероидов, циклоспорином и такролимусом. У одного из наших пациентов на фоне применения инфликсимаба была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия системного васкулита.

Катамнестическое наблюдение после отмены препарата было проведено у 4 детей. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 3 лет ($2,3 \pm 1,1$ года). Все пациенты после отмены препарата анти-ФНО получали поддерживающую терапию азатиоприном. Только у 1 ребенка был отмечен рецидив болезни Крона умеренной степени активности через 3 года после окончания индукционного курса инфликсимаба, у остальных детей обострения заболевания не было.

Инфузионные реакции отмечены у 4 из 24 пациентов, из них у двух больных — на 2-е введение препарата. У одного ребенка отмечались инфузионные реакции на каждое введение инфликсимаба и были связаны с увеличением скорости инфузии препарата более 10 мл/ч в первые два часа от начала введения препарата. У одного ребенка на 10-й день после первой инфузии инфликсимаба развилась крапивница, в связи с чем препарат был отменен. Инфузионные реакции проявлялись чувством стеснения в груди, одышкой, покраснением, лихорадкой с ознобом, головными болями. Указанные состояния купировались после прекращения введения препарата, назначения кортикостероидов, антигистаминных средств. В дальнейшем инфузия проводилась с меньшей скоростью, чем та, на фоне которой развилась реакция. Тубинфицирование имело место у 6 из 24 больных. Всем тубинфицированным пациентам, по рекомендации фтизиатра, проводилась химиопрофилактика туберкулеза. На фоне терапии инфликсимабом случаев развития туберкулеза не было. Таким образом, накопленный нами опыт применения Ремикейда, свидетельствует о его высокой эффективно-

сти как в достижении, так и в поддержании клинической ремиссии у детей с рефрактерной к терапии болезни Крона среднетяжелого и тяжелого течения. Однако необходимы дальнейшие контролируемые многоцентровые наблюдения для разработки четких схем монотерапии инфликсимабом и комплексного лечения антицитокиновыми и иммуносупрессивными средствами.

При использовании инфликсимаба в терапии язвенного колита стойкой клинической ремиссии удалось достичь только у трети больных. При отсутствии полной клинической ремиссии после индукционного курса инфликсимабом поддерживающее лечение данным препаратом, а также повышение дозы оказались неэффективны. Следует также отметить, что применение инфликсимаба у детей с язвенным колитом должно быть тщательно взвешено, так как колэктомия может полностью избавить от этой болезни.

Для предотвращения побочных явлений, связанных с терапией инфликсимабом, необходимо строго придерживаться инструкции по применению препарата, регламентирующей скорость введения препарата, меры профилактики и лечения трансфузионных реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markowitz J., Grancher K., Kohn N. Infliximab therapy for pediatric IBD: a survey of physicians' attitudes (abstract) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000. 31 (Suppl. 2). S79-S80.
2. Pohn J.L., Landers C.J., Targan S.R. et al. A soluble factor produced by lamina propria mononuclear cells is required for TNF-alpha enhancement of IFN-gamma production by T cells // *J Immunol* 1999. № 163. P. 4277–4283.
3. Heuschkel R.B., MacDonald T.T., Monteleone G. et al. Imbalance of stromelysin-1 and TIMP-1 in the mucosal lesions of children with inflammatory bowel disease // *Gut.* 2000. № 47. P. 57–62.
4. Liigering A., Schmidt M., Liigering N. et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway // *Gastroenterology.* 2001. № 121. P. 1145–1157.
5. Rutgeerts P. A Critical Assessment of new Therapies in Inflammatory Bowel Diseases // *J Gastroenterol Hepatol.* 2002. 17 (Suppl.). S177.
6. Serrano M.S., Schmidt-Sommerfeld E., Kilbaugh T.J. et al. Use of infliximab in pediatric patients with inflammatory bowel disease // *Ann Pharmacother.* 2001. № 35. P. 823–828.
7. Derkx B., Taminiau J., Radema S. et al. Tumor-necrosis-factor antibody treatment of Crohn's disease // *Lancet.* 1993. № 342. P. 173–174.
8. Baldassano R., Vasilias E., Braegger C.P. et al. A multicenter study of infliximab (anti-TNF-alpha antibody) in the treatment of children with active Crohn's disease (abstract) // *Gastroenterology.* 1999. № 116. A 665.
9. Hyams J.S., Markowitz J., Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents // *J Pediatr.* 2000. № 137. P. 192–196.
10. Kugathasan S., Werlin S.L., Martinez A. et al. Prolonged duration response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease // *Am J Gastroenterol.* 2000. 95. P. 3189–3194.
11. Revueu N., Bourgeois A., Buts J.P. et al. Three cases of Crohn's disease treated with anti-TNF (Remicade) (abstract) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000. 31 (Suppl. 2). S. 225.
12. Ruemmele F.M., Lachaux A., Cezard J.P., Morali A. et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: a randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy // *Inflamm Bowel Dis.* 2009. 15 (3). P. 388–394.
13. Vasilias E.A., Thomas D.W., Schaffer S. et al. Collaborative experience of open-label infliximab in refractory pediatric Crohn's disease (abstract) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999. № 29. P. 525.
14. Wynands J., Belbouab R., Candon S., Talbot C. et al. 12-month follow-up after successful infliximab therapy in pediatric Crohn disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008. 46 (3). P. 293–298.
15. Escher J.C., Stof T.J., Van Deventer S.J. et al. Successful treatment of metastatic Crohn's disease with infliximab // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002. № 34. P. 420–423.

16. Hyams J., Crandall W., Kugathasan S., Griffiths A., Olson A., Johans J. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children // *Gastroenterology.* 2007. 132 (3). P. 863–873.
17. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., Mayer L.F., Schreiber S., Colombel J.F., Rachmilewitz D., Wolf D.C., Olson A., Bao W., Rutgeerts P. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial // *Lancet.* 2002. № 359. P. 1541–1549.
18. Baldassano R.N. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease: pro. Why use steroids if safer therapies are available? // *Inflamm Bowel Dis.* 2001. № 7. P. 338–341.
19. Grand R.J. Section editor's commentary. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease // *Inflamm Bowel Dis.* 2001. № 7. P. 345–346.
20. Griffiths A.M. Anti-TNF therapies have eliminated the need for steroids in pediatric Crohn's disease: con. Why use a drug with an unknown long-term safety profile if more established therapies will be effective? // *Inflamm Bowel Dis.* 2001. № 7. P. 342–344.
21. Michael C., Stephens M.D., Melissa A. et al. Safety and steroid-sparing experience using infliximab for Crohn's disease at pediatric inflammatory bowel disease center // *American J. Gastroenterol.* 2003. № 98. P. 104–111.
22. Mamula P., Markowitz J.E., Cohen L.J. et al. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: Two-year follow-up // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004. № 38. P. 298–301.
23. Russell G.H., Katz A.J. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004. № 39. P. 166–170.
24. Eidelwein A.P., Cuffary C., Abadom V., Oliva-Hemker M. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. 11 (3). P. 213–218.
25. Rutgeerts P. et al. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease- seven years on // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23. P. 451–453.
26. Van Assche G.P., Magdelaine C., Haens G. et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial // *Gastroenterology.* 2007. P. 734.
27. Lichtenstein G. et al. Safety of Infliximab in Crohn's Disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006. № 4. P. 621–630.
28. Thayu M., Marcowitz J.E., Mamula P. et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease // *J Pediatric Gastroenterol Nutr.* 2005. № 40. P. 220–222.
29. Bickston S.J., Lichtenstein G.R., Arseneau K.O. et al. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease // *Gastroenterology.* 1999. № 117. P. 1433–1437.