



Лечение болезни Крона у детей – помощь маленьким пациентам с большой проблемой

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным иммуно-опосредованным воспалением с сегментарным поражением различных отделов желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона выявляют у детей всех возрастных групп. В последние годы в европейских странах отмечается рост заболеваемости. В рамках XVIII Конгресса педиатров России (Москва, 14 февраля 2015 г.) состоялся симпозиум, на котором прозвучали доклады российских и зарубежных педиатров, гастроэнтерологов, посвященные диагностике и лечению данного заболевания. Эксперты обсудили современные возможности лечения болезни Крона у детей, эффективность и безопасность современной биологической терапии, в частности моноклональных антител, блокирующих фактор некроза опухоли альфа, являющийся ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе заболевания.



Профессор
Е.А. Корниенко

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Ди-реал», главный детский гастроэнтеролог и эндоскопист Санкт-Пе-

Болезнь Крона у детей – большая проблема маленьких пациентов

тербурга, д.м.н., профессор Елена Александровна КОРНИЕНКО посвятила свой доклад вопросам распространенности и лечения болезни Крона (БК) у детей. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В последние годы в развитых европейских странах отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК. По данным Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn's and Colitis Organization – ECCO), у 10–15% пациентов с ВЗК заболевание начинается в детском возрасте. Заболеваемость (новые случаи в течение года) у подростков составляет 7 на 100 000. Пик заболеваемости у взрослых приходится на возраст 20–29 лет. В большинстве запад-

ных стран распространенность БК среди детей превышает таковую язвенного колита (ЯК). Последние десять лет наблюдается тенденция к «омоложению» пациентов с ВЗК: число ВЗК с началом в детском возрасте увеличилось в три раза. Исследования динамики заболеваемости БК в разных возрастных группах на протяжении 20 лет показали, что заболеваемость пациентов в возрасте от 10 до 19 лет увеличилась почти в два раза¹. По данным российских исследователей, заболеваемость ЯК и БК среди детей г. Санкт-Петербурга за последние десять лет возросла в пять раз, причем БК превалирует. Расчетная заболеваемость в Санкт-Петербурге – 5 на 100 000. Пик заболеваемости БК приходится на подростковый возраст –

¹ Chouraki V., Savoye G., Dauchet L. et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007) // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 10. P. 1133–1142.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

14–15 лет. Наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости БК и ЯК в раннем возрасте – у детей до пяти и десяти лет.

БК встречается в любом возрасте, в том числе у детей до года. Поэтому в последней парижской классификации ВЗК (2010 г.) была предложена отдельная возрастная градация A1a «Дети с началом заболевания до десяти лет». После принятия этой классификации изучение течения заболеваний у детей в раннем возрасте показало, что особенно тяжелые формы ВЗК приходится на возраст до пяти лет. Предлагается возрастную группу A1a подразделить на две подгруппы – до пяти лет (очень раннее начало ВЗК) и старше пяти лет. ВЗК в возрасте до одного года называются инфантильными. Выделение этих форм обусловлено их особыми фенотипическими и генотипическими чертами и особенно тяжелым течением. При возникновении симптомов ВЗК в очень раннем возрасте следует также исключить наличие первичного иммунодефицита (интерлейкин (IL) 10, RIL-10, XIAP и др.).

Особую роль при лечении детей с ВЗК играет своевременная диагностика. Диагноз должен основываться на совокупности данных, в том числе оценке клинических проявлений заболевания, результатах лабораторных, эндоскопических и морфологических исследований.

Клинические проявления можно подразделить на несколько синдромов: кишечные симптомы, боли в животе, общие симптомы заболевания, белково-калорийная недостаточность (БКН).

Среди кишечных симптомов особую тревогу вызывает появление крови в стуле. Следует обращать внимание на появление слизи в большом количестве, развитие диареи, тенезмы.

Боли в животе могут быть разного характера: упорные, локализуемые строго в илеоцекальной области, а также меняющиеся, связанные с дефекацией.

Из общих симптомов должны настораживать наличие у пациента анемии, слабости и утомляемости, повышение температуры без видимой причины. Конечно, общими проявлениями серьезного хронического заболевания у ребенка остаются потеря массы тела, отставание в развитии, росте, длительная прогрессирующая БКН, дефицит мышечной массы.

Несмотря на общность клинических проявлений ЯК и БК, необходимо проводить их дифференциальную диагностику. При ЯК фактически в 100% случаев имеет место такой симптом, как кровь и слизь в стуле. Поэтому ЯК легче диагностировать, чем БК, симптомы которой малоспецифичны. По данным наблюдений, наиболее частый симптом БК – упорные боли в животе. Их интенсивность варьирует от незначительных (в начале болезни) до интенсивных схваткообразных, связанных с приемом пищи и дефекацией. Общие симптомы заболевания – диарея, потеря веса, отставание в росте, реже – кровь и слизь в стуле, лихорадка.

Клинические проявления БК у детей могут начинаться с внекишечных симптомов – поражения суставов, узловой эритемы, поражения печени в виде первичного склерозирующего холангита, поражения глаз, афтозного стоматита. Диагноз БК у ребенка устанавливают на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных, инструментальных, морфологических исследований.

Надо отметить, что при проведении лабораторных исследований более чем в 50% случаев повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка и гипопроteinемия отсутствуют у детей с БК. Наиболее значимым лабораторным изменением при БК является дефицит железа (снижение уровня сывороточного железа, ферритина), несмотря на отсутствие анемии в большинстве случаев. Кроме того, у абсо-

лютного большинства больных наблюдается диспротеинемия со снижением уровня альбуминов и повышением уровня альфа-2- и гамма-глобулинов.

В настоящее время в лабораторной практике доступен эффективный дополнительный метод – исследование фекального кальпротектина. Это воспалительный белок – продукт нейтрофильных гранулоцитов, наличие которых в кале свидетельствует о воспалении кишечной стенки. Белок не разрушается ферментами ЖКТ. Исследование фекального кальпротектина значительно превосходит чувствительность показателей уровня С-реактивного белка и СОЭ в оценке активности воспаления. Именно поэтому данный метод следует внедрять в практику здравоохранения на всех уровнях как скрининговый метод, позволяющий дифференцировать воспалительные и невоспалительные заболевания кишечника. Метод можно применять и в целях лабораторного наблюдения за пациентами в динамике, поскольку он дает возможность оценить эффективность терапии и прогнозировать начинающееся обострение.

Ключевым методом диагностики при ВЗК является эндоскопия. Эндоскопия верхних и нижних отделов ЖКТ (при необходимости с биопсией) при БК позволяет подтвердить диагноз и уточнить локализацию поражения. Больным проводят эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, сигмоскопию, по показаниям – осмотр тонкой кишки методом видеокапсульной эндоскопии и энтероскопию. Как известно, БК характеризуется трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов ЖКТ. Характерным признаком заболевания является сочетанное поражение тонкой и толстой кишки, верхних отделов ЖКТ. При эндоскопическом исследовании у больных БК определяются глубокие афтоидные поражения на фоне нормальной или воспаленной

гастроэнтерология



слизистой оболочки, щелевидные, змеевидные язвы, рельеф булж-ной мостовой, псевдополипоз. При БК могут отмечаться поражение желудка, пищевода, тонкой и толстой кишки, язвы двенадцатиперстной кишки.

При гистологическом исследовании у пациентов с БК выявляют трансмуральную лимфоцитарную инфильтрацию с очаговой лимфоидной гиперплазией и фиброзированием всех слоев кишечной стенки. Гистологические признаки БК характеризуются смешанным характером инфильтрата с разной плотностью в участках, формированием лимфоидных фолликулов в большом количестве, скоплением клеток, преимущественно лимфоцитов, плазмочитов с примесью эозинофилов и нейтрофилов, выявлением эпителиоидно-клеточных гранулем, фиброза стромы.

В 2014 г. были опубликованы обновленные критерии Порто для диагностики БК и ЯК (Европейское общество специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition – ESPGHAN). В них представлена характеристика макроскопических и микроскопических признаков нелеченой БК. Среди них типичные и неспецифические признаки БК, которые могут быть обнаружены при установлении диагноза у пациента с БК.

Докладчик отметила, что даже среди методов дополнительной диагностики нет ни одного (кроме выявления гранулем), который мог бы на 100% гарантировать, что у пациента БК. Поэтому клиницист должен помнить, что диагноз БК устанавливается на основании совокупности полученных данных о пациенте, включая результаты лабораторных, эндоскопических, рентгенологических (используя в диагностике стенозов) и ультразвуковых исследований.

Сегодня наиболее широкое распространение получили методы магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) с предварительным заполнением кишечника жидкостью – гидроМРТ и гидроКТ. ГидроМРТ позволяет с высокой достоверностью оценить толщину стенки, наличие межкишечных абсцессов, стенозов, выпотов. Эти методы расширили возможности диагностики поражения тонкой кишки и осложнений БК на ранней стадии.

Таким образом, в клинической практике при подозрении на БК необходимо использовать определенный алгоритм диагностики. Он включает прежде всего проведение эндоскопического исследования методами эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии со ступенчатой биопсией. Если согласно полученным данным симптомы сомнительны, но исключить БК нельзя, следующим этапом должно стать исследование фекального кальпротектина. При выявлении в ходе эндоскопических исследований небольших неспецифических изменений большим показано проведение гидроКТ или гидроМРТ. В отсутствие изменений подозрения на диагноз БК снимаются. Конечно, желательно, чтобы больные с подозрением на БК проходили обследование в специализированных медицинских центрах, где имеются широкие диагностические возможности и используются современные методы лечения.

По локализации воспалительного процесса у больных БК выделяют терминальный илеит (L1), изолированное поражение толстой кишки (L2), комбинированное поражение толстой и тонкой кишки (L3) и поражение верхних отделов ЖКТ (L4). У детей доминируют сочетанные поражения толстой и тонкой кишки (L3). Однако, по нашим данным, у 27% детей встречается поражение подвздошной

кишки (L1), поэтому при проведении колоноскопии чрезвычайно важна интубация баугиниевой заслонки с проведением ретроградной илеоскопии. В 30% случаев, особенно в раннем возрасте, у детей с БК обнаруживается поражение только толстой кишки (L2) и примерно в 15% поражение верхних отделов ЖКТ (L4). Установление диагноза при поражениях верхнего отдела основано на гистологическом обнаружении типичных проявлений. При подозрении на БК в отсутствие типичных визуальных изменений при эндоскопическом исследовании необходимо выполнять ступенчатую биопсию из всех доступных отделов ЖКТ.

Локализация БК у детей в раннем и старшем возрасте различна. В раннем возрасте доминируют изолированные поражения толстой кишки, в старшем могут изолированно наблюдаться поражения подвздошной кишки. Но в любом возрасте у детей с БК преобладают сочетанные поражения тонкой и толстой кишки.

Как показывают результаты исследования с участием большого количества европейских пациентов, в ранней возрастной группе, как правило, преобладает поражение толстой кишки, впоследствии начинают преобладать сочетанные поражения тонкой и толстой кишки. У детей старшего возраста может иметь место исключительно илеоцекальная локализация².

В раннем возрасте наблюдаются более тяжелые формы БК, сложные по диагностике. При эндоскопических исследованиях выявляют доминирующие поражения толстой кишки, схожие с таковыми при ЯК. Особенности проявлений БК в раннем возрасте могут быть высокая лабораторная активность, быстрая анемизация, потеря белка с калом, гипоальбуминемия, задержка роста. Антитела к *Saccharomyces cerevisiae*,

² De Bie C.I., Paerregaard A., Kolacek S. et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013. Vol. 19. № 2. P. 378–385.

Сателлитный симпозиум компании AbbVie

являющиеся иммунологическим маркером при подозрении на БК, обнаруживаются не более чем в 10% случаев у детей раннего возраста. Нередко из-за сходства БК и ЯК в этой возрастной группе устанавливают первичный диагноз недифференцированного колита. Цель терапии ВЗК – достижение и сохранение ремиссии без применения глюкокортикостероидов (ГКС), заживление слизистой оболочки кишечника, а также улучшение качества жизни пациентов. Более тяжелое течение ВЗК в детском возрасте требует более интенсивной терапии.

В дальнейшем у детей по сравнению со взрослыми наблюдается более быстрое прогрессирование течения БК с развитием разных вариантов осложнений (пенетрирующая или стриктурирующая форма). Риск первой резекции кишечника при неадекватной терапии отмечается через пять лет у 34% пациентов³.

После первой атаки БК может протекать в латентной форме – без выраженных симптомов, но с продолжающимся воспалением в кишечнике. У ребенка могут быть повышены показатели воспаления С-реактивного белка и кальпро-

тектина. Повышенный уровень С-реактивного белка при латентном течении БК значительно увеличивает риск госпитализации и вероятность развития осложнений.

В заключение профессор Е.А. Корниенко подчеркнула, что последствиями позднего и неадекватного контроля за течением БК могут быть необратимые повреждения ЖКТ у детей. Ранняя активная терапия БК помогает избежать быстрого прогрессирования заболевания, добиться не только клинической, но и полной морфологической и лабораторной ремиссии.

Оптимальное использование биологической терапии у детей с болезнью Крона

Руководитель отделения гастроэнтерологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей, д.м.н., профессор Александр Сергеевич ПОТАПОВ рассказал о применении методов биологической терапии у детей с БК.

До появления биологических препаратов цели терапии ВЗК были достаточно скромные – достижение и поддержание симптоматической ремиссии, лечение рецидивов. В последние годы произошла эволюция этих целей. Качественно новый подход к лечению с применением биологических препаратов ознаменовался расширением терапевтических возможностей, в том числе достижением устойчивой бесстероидной ремиссии у больных ВЗК. Сегодня доказано, что ГКС не приводят к заживлению слизистой оболочки и характеризуются множеством побочных эффектов. Достижение бесстероидной ремиссии, полное заживление слизистой оболочки способствуют снижению риска

осложнений и числа операций и госпитализаций.

Селективное действие ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) альфа делает препараты этой группы более безопасными по сравнению с ГКС.

В России разрешены два препарата ингибиторов ФНО-альфа для лечения БК – инфликсимаб (25% мышинового белка в варибельном участке) и адалимумаб, представляющий собой антитела, белковые последовательности которых полностью идентичны человеческим. Основным критерий оценки эффективности терапии – педиатрический индекс активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI). В настоящее время PCDAI считается одним из наиболее обоснованных и часто используемых индексов для оценки активности воспаления в клинических исследованиях у детей с БК. Он включает жалобы на боли в животе, частоту и консистенцию стула, общее самочувствие, данные физикального обследо-



Профессор
А.С. Потанов

вания: перианальные проявления, наличие внекишечных проявлений, параметры линейного роста (соответствие массы тела, роста), а также лабораторные показатели: гематокрит, СОЭ, уровень сывороточного альбумина.

PCDAI ≤ 10 баллов расценивается как ремиссия, 11–30 баллов – легкое течение, > 30 баллов – среднетяжелое/тяжелое течение БК⁴.

В 2007 г. были опубликованы результаты мультицентрового рандомизированного открытого исследования REACH, посвященного оценке эффективности и безопасности инфликсимаба у детей с БК. В исследовании участвовало 112 паци-

³ Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J. et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 4. P. 1106–1113.

⁴ Hyams J.S., Mandel F., Ferry G.D. et al. Development and validation of Pediatric Crohn's disease activity index // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1991. Vol. 12. № 4. P. 439–447.



ентов со среднетяжелой/тяжелой БК. Инфликсимаб вводили всем пациентам в дозе 5 мг/кг на 0, 2, 6-й неделе. На 10-й неделе дети были рандомизированы на две группы: пациенты первой группы получали препарат в дозе 5 мг/кг каждые восемь недель, пациенты второй – каждые 12 недель. Клинический ответ (снижение PCDAI ≥ 15) на 10-й неделе наблюдали у 99 (88%) из 112 детей, клиническая ремиссия БК (PCDAI < 10) имела место у 66 (58,9%) детей. На 54-й неделе у 33 (63,5%) пациентов первой группы отмечался ответ на проводимую терапию. Клиническая ремиссия была диагностирована у 55,8% детей. Показатели эффективности оказались достоверно ниже во второй группе. Данное исследование позволило выбрать оптимальную схему введения инфликсимаба у детей с БК⁵.

Клиническая разработка адалимумаба (Хумира®) для лечения БК у детей проводилась немного позднее. Период полувыведения препарата – 12–14 дней. Он назначается в виде подкожных инъекций с интервалом две недели, что позволяет обеспечивать стабильную сывороточную концентрацию препарата. В нашей стране адалимумаб зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориагического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, БК у взрослых и детей. В странах Европейского Союза препарат также применяется при аксиальном спондилоартрите и язвенном колите. В настоящее время накоплен обширный клинический опыт применения адалимумаба. Отмечено, что число пациентов,

получающих лечение препаратом при всех показаниях по всему миру, приближается к миллиону.

В 2012 г. были опубликованы результаты исследования IMaGINE. В нем участвовали дети в возрасте от шести до 17 лет со среднетяжелой/тяжелой БК, лечение которых ГКС и/или иммуносупрессорами оказалось неудачным. Кроме того, в исследование включались пациенты после предшествующего применения анти-ФНО-препаратов (потеря эффективности и/или непереносимость инфликсимаба). В исследовании оценивали эффективность и безопасность двух дозовых режимов адалимумаба для поддержания клинической ремиссии БК. После индукционного курса в открытом режиме – 80/40 мг при массе тела менее 40 кг или 160/80 мг при весе 40 кг и более – была проведена рандомизация на две группы. Стандартная доза составляла 40 или 20 мг каждые две недели при массе тела ≥ 40 и < 40 кг соответственно и малая – 20 или 10 мг каждые две недели при массе тела ≥ 40 и < 40 кг соответственно. Основную оценку проводили на 26-й и 52-й неделе от начала лечения⁶.

После введения индукционной дозы адалимумаба отмечался быстрый и выраженный клинический ответ: на 4-й неделе в группе 160/80 мг 86 и 71% пациентов достигли клинического ответа среди «био-наивных» и детей, уже получавших анти-ФНО, соответственно ($p=0,036$), в группе 80/40 мг – 83 и 85% соответственно⁷.

Клинический ответ и ремиссия чаще регистрировались в группе больных, ранее не получавших биологической терапии. На 26-й неделе частота клинической

ремиссии составила 21,9 и 18,8% среди пациентов, получавших предшествующее лечение анти-ФНО в группе малой и стандартной дозы соответственно, и 37,5 и 62,8% – среди «био-наивных» пациентов в группах малой и стандартной дозы соответственно⁶.

Докладчик отметил, что сравнивать эффективность инфликсимаба и адалимумаба у детей с БК на основании результатов исследований REACH и IMaGINE не представляется возможным из-за различий как в дизайне этих исследований, так и в исходных характеристиках включенных в них пациентов.

В исследовании адалимумаба участвовали как «био-наивные» пациенты (56%), так и уже получавшие предшествующее неудачное лечение инфликсимабом (44%). Пациенты с БК, лечение которых одним из анти-ФНО претерпело неудачу (потеря эффективности и/или отмена вследствие непереносимости), считаются более трудной для лечения группой. Кроме того, в исследовании адалимумаба пятая часть включенных пациентов имела исходно открытые свищи.

Отмечается, что при назначении в качестве анти-ФНО-терапии адалимумаба либо инфликсимаба можно рассчитывать на их сопоставимую эффективность. Тем не менее лечение адалимумабом имеет ряд существенных преимуществ:

- удобство введения (подкожная форма не требует премедикации и многочасового наблюдения в стационаре);
- эффективность не зависит от сопутствующего приема иммуносупрессора⁸ (это актуально

⁵ Hyams J., Crandall W., Kugathasan S. et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. № 3. P. 863–873.

⁶ Hyams J.S., Griffiths A., Markowitz J. et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. № 2. P. 365–374.

⁷ Kierkus J., Crandall W., Hyams J.S. et al. Early response to treatment with adalimumab in children with moderately to severely active Crohn's disease: results from imagine 1 // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1. № 1. Suppl. P. A530.

⁸ Jones J.L., Gilaad G.K., Peyrin-Biroulet L. et al. Impact of concomitant immunomodulator treatment on efficacy and safety of anti-TNF therapy in Crohn's disease: a meta-analysis of placebo controlled trials with individual patient-level data // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. № 5. Suppl. 1. P. S179.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

у пациентов с непереносимостью тиопуринов, а также с учетом повышения риска развития лимфом и тяжелых инфекций при комбинации лечения анти-ФНО с тиопуринами);

- отсутствие риска инфузионных реакций.

Отмена пациентам с БК препаратов ГКС – один из критериев эффективности терапии. На 26-й неделе лечения адалимумабом отменили прием ГКС 84,8% пациентам, получавшим стандартную дозу адалимумаба. У 33,3% достигнута бесстероидная ремиссия.

Как известно, одним из тяжелых осложнений БК является формирование свищей. Результаты исследования показали высокую эффективность адалимумаба: к 26-й неделе лечения заживление свищей отмечалось у 67% «био-наивных» пациентов, получавших стандартные дозы препарата, и у 17% пациентов, ранее получавших лечение анти-ФНО⁹.

В исследовании CHARM у взрослых пациентов с БК показано, что поддерживающая терапия адалимумабом снижает частоту госпитализаций и хирургических вмешательств в течение года¹⁰.

Профессор А.С. Потапов отметил, что, чем раньше начата терапия ингибиторами ФНО, тем она эффективнее и соответственно больше пользы для пациента можно извлечь от лечения.

В исследовании изучали преимущества раннего назначения терапии ингибиторами ФНО у детей с БК, сравнивали влияние терапии препаратами анти-ФНО, иммуносупрессорами и отсутствие иммуноотерапии в отношении частоты бесстероидной ремиссии к концу года терапии. Результаты исследо-

вания продемонстрировали, что назначение терапии ингибиторами ФНО в течение трех месяцев после установления диагноза приводит к достоверному повышению частоты бесстероидной ремиссии как по сравнению с отсутствием иммуноотерапии, так и по сравнению с назначением иммуносупрессоров¹¹.

В 2014 г. ECCO совместно с ESPGHAN принят Консенсус по диагностике и лечению БК у детей. В консенсусе рассмотрены новые подходы к терапии БК у детей с учетом результатов последних клинических исследований. Так, наряду с сохранением предыдущих рекомендаций по назначению анти-ФНО-терапии при стероидной резистентности БК, рефрактерности к лечению иммуносупрессорами рассматривается применение препаратов биологической терапии при неблагоприятном течении БК в качестве препаратов первой линии. Очевидно, что такой подход может улучшить течение заболевания.

Предикторами неблагоприятного течения заболевания у детей с БК, требующими раннего применения препаратов анти-ФНО, являются глубокие язвы слизистой оболочки кишечника, обширное поражение тонкой кишки, выраженная задержка роста, тяжелый остеопороз, стриктурирующий и/или пенетрирующий фенотипы заболевания, тяжелые перианальные проявления, сохранение активного заболевания несмотря на адекватную индукционную терапию¹².

Рекомендованные дозы адалимумаба для лечения БК у детей в возрасте шести лет и старше:

- ✓ при массе тела менее 40 кг – 80 мг стартовая доза (1-й день), 40 мг – вторая (15-й день), далее подде-

рживающее лечение на 29-й день и каждые две недели по 20 мг;

- ✓ при массе тела 40 кг и более – 160 мг стартовая доза, 80 мг на 15-й день, в дальнейшем в зависимости от тяжести заболевания – 40 мг при тяжелой форме БК или 20 мг при среднетяжелой форме каждые две недели.

При терапии ингибиторами ФНО важно учитывать побочные эффекты, прежде всего риск развития оппортунистических инфекций, в том числе туберкулеза и грибкового поражения. При лечении больных БК препаратами анти-ФНО обязательны контроль и профилактика в отношении риска развития инфекций. Обратите внимание: согласно данным исследований, частота тяжелых инфекций увеличивается при одновременном применении анти-ФНО с ГКС и иммуносупрессорами. Для снижения риска инфекций следует избегать длительных и повторных курсов ГКС-терапии.

Подводя итог сказанному, докладчик отметил, что сегодня терапия препаратами анти-ФНО – неотъемлемый компонент лечения БК у детей. Новый препарат адалимумаб (Хумира®) применяется при неэффективности и/или непереносимости препаратов стандартной терапии. Наибольшую пользу от назначения адалимумаба можно ожидать у биологически «наивных» пациентов по сравнению с пациентами, которые уже получали неудачное лечение анти-ФНО. Раннее назначение анти-ФНО можно рассматривать у детей с факторами риска неблагоприятного течения БК. Выбор монотерапии анти-ФНО или сочетания анти-ФНО с иммуносупрессором должен быть взвешенным с учетом оценки потенциального риска и эффективности лечения.

⁹ Ruemmele F, Rosh J, Colletti R.B. et al. Efficacy of adalimumab for treatment of perianal fistula in children with moderately to severely active Crohn's disease: results from imagine 1 // United Eur. Gastroenterol. J. 2013. Vol. 1. № 1. Suppl. P. A16.

¹⁰ Feagan B.G., Panaccione R., Sandborn W.J. et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 5. P. 1493–1499.

¹¹ Walters T.D., Kim M.O., Denson L.A. et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 2. P. 383–391.

¹² Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease // J. Crohns Colitis. 2014. Vol. 8. № 10. P. 1179–1207.

гастроэнтерология



Д-р Г. Вереш

Гастроэнтеролог Габор ВЕРЕШ (отдел педиатрии Университета им. Земмельвайса (Semmelweis), Будапешт, Венгрия) представил современный алгоритм лечения БК у детей. Он отметил, что главной целью лечения БК является достижение глубокой ремиссии заболевания, которая заключается в нормализации клинико-лабораторных параметров и полном заживлении слизистой оболочки кишечника. Оценка такого заживления проводится через три – шесть месяцев после начала лечения, способного заживлять слизистую оболочку при БК.

Согласно данным исследований, заживление слизистой оболочки лучше происходит на фоне лечения ингибиторами ФНО (60%), несколько хуже – на фоне приема азатиоприна (50%), плохо – при использовании метотрексата (11%)¹³.

Неотъемлемой частью лечения БК является полное заместительное энтеральное питание (ПЗЭП).

В соответствии с Консенсусом по диагностике и лечению болезни Крона, принятым ЕССО/ESPGHAN, ПЗЭП при БК обладает сопоставимой эффектив-

Современные подходы к лечению болезни Крона у детей

ностью для достижения ремиссии по сравнению с ГКС. ПЗЭП у детей с БК выступает не только в качестве источника нутриентов и энергии, но и в качестве иммуномодулирующего лечения. Для индукции ремиссии ПЗЭП применяется в течение шести – восьми недель. Энтеральное питание позволяет восполнить энергетические и пластические потребности организма, а также обеспечить режим покоя для кишечника, что способствует уменьшению воспалительного процесса и улучшению процесса заживления слизистой оболочки.

При тяжелой форме БК с развитием глубоких кишечных язв, остеопорозом, высоким PCDAI, тяжелыми перианальными поражениями пациентам назначают азатиоприн.

В рандомизированном контролируемом исследовании в группе пациентов с БК, получавших ПЗЭП, в 74% случаев отмечалось заживление слизистой оболочки. Аналогичный показатель в группе больных, принимавших ГКС, достигал только 33%¹⁴.

Докладчик отметил, что через две недели после начала ПЗЭП необходимо оценить эффективность проводимой терапии. В отсутствие эффекта пациента переводят на другую терапевтическую схему.

Эффективность ПЗЭП зависит от локализации воспаления. Так, в ходе исследования у детей с БК в возрасте от восьми до 17 лет при форме L1 ремиссию наблюдали в 92% случаев, при L3 – в 82%, при колитах (L2) – только в 50% случаев¹⁵.

Механизмы действия энтерального питания на состояние кишечника до конца не изучены. Тем не менее известно, что подобное питание активизирует защитные механизмы организма, связанные с восстановлением и поддержанием микрофлоры кишечника. Энтеральное питание способно поддерживать структурную целостность и многостороннюю функцию ЖКТ, обеспечивая сохранение барьера, отделяющего кишечную микрофлору от системной циркуляции. Таким образом, поддерживается нормальное функционирование слизистой оболочки кишечника, что препятствует проникновению бактерий и эндотоксинов через гематокишечный барьер.

Г. Вереш подчеркнул, что в клинической практике энтеральное питание назначается детям с БК в качестве поддерживающей терапии. Ребенку, который получает терапию адалимумабом или перенес хирургическое вмешательство, также показано энтеральное питание для скорейшего заживления слизистой оболочки, укрепления минеральной плотности костной ткани, обеспечения нормального развития. Энтеральное питание пациенту с БК назначают на разных стадиях заболевания. При хорошем состоянии больного питание назначают в течение двух месяцев. По мере улучшения состояния прием энтерального питания постепенно сокращают и больного переводят на нормальное питание.

Ребенку с активной формой БК, которому не подходит ПЗЭП, на-

¹³ Laharie D., Reffet A., Belleannée G. et al. Mucosal healing with methotrexate in Crohn's disease: a prospective comparative study with azathioprine and infliximab // Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 33. № 6. P. 714–721.

¹⁴ Borrelli O., Cordischi L., Cirulli M. et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. Vol. 4. № 6. P. 744–753.

¹⁵ Afzal N.A., Davies S., Paintin M. et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved // Dig. Dis. Sci. 2005. Vol. 50. № 8. P. 1471–1475.

Сателлитный симпозиум компании AbbVie

значают ГКС. Общий период лечения ГКС полной дозой и по мере ее постепенного снижения не должен превышать трех месяцев. У детей с легкой или умеренной формой БК может быть использован будесонид в качестве альтернативы системным ГКС. Важный момент: ГКС не следует применять для поддерживающей терапии у пациентов с БК. При умеренной активности заболевания препаратом первого выбора является преднизолон. Его назначают детям с БК в дозе 1 мг/кг массы тела один раз в день утром. Максимальная суточная доза – 40 мг. Внутривенные ГКС используют при неэффективности пероральных. Доза будесонида – 9 мг. Максимальную дозу препарата 12 мг используют в первые четыре недели терапии для индукции ремиссии. Прием будесонида постепенно прекращают через 10–12 недель. При ГКС-зависимости, а также наличии факторов риска неблагоприятного течения БК больным немедленно назначают азатиоприн в дозе 2–2,5 мг/кг массы тела. В ходе венгерского исследования изучали эффективность наращивания дозы азатиоприна в зависимости от возраста и клинической активности ВЗК у детей. Установлено, что 55% пациентов с ВЗК получали терапию азатиоприном в течение года¹⁶. На сегодняшний день эффективным способом лечения ВЗК у детей считается применение биологических препаратов. В ряде исследований доказано быстрое достижение ремиссии пациентами с БК на фоне терапии препаратами анти-ФНО. В исследованиях эффективности инфликсимаба в детской (REACH) и взрослой (ACCENT)

популяциях больных БК показано достижение ремиссии заболевания у 60% детей и почти у 40% взрослых. При этом период от дебюта БК до назначения инфликсимаба у детей составлял два года, у взрослых – восемь лет. Докладчик подчеркнул важность адекватной терапевтической схемы, подразумевающей своевременное назначение необходимых препаратов. Чрезмерная выжидательная тактика при назначении терапии может привести к уменьшению показателей ремиссии БК у больных. Применение ингибиторов ФНО в реальной клинической практике подтверждает их высокую эффективность у детей с БК. В одном из исследований хороший клинический ответ при лечении инфликсимабом отмечался у 70% пациентов¹⁷. В голландском исследовании с участием 53 пациентов с БК, получавших адалимумаб, проанализировали индекс активности заболевания. Показана эффективность адалимумаба в терапии БК. Ремиссия была достигнута у 64% больных после трех месяцев терапии, стабильная ремиссия в течение двух лет – у 50% пациентов¹⁸. Таким образом, препараты биологической терапии рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии при активной форме БК. При свищевых формах заболевания показаны анти-ФНО-препараты в сочетании с хирургическими методами лечения. Г. Вереш отметил, что препараты необходимо вводить в регулярном режиме, непрерывно, иначе возрастает риск побочных эффектов и может утрачиваться эффективность препарата.

Препараты биологической терапии рекомендуются для индукции и поддержания ремиссии при активной форме болезни Крона. При свищевых формах заболевания показаны анти-ФНО-препараты в сочетании с хирургическими методами лечения

Заключение

Хумира® (адалимумаб) – recombinantное человеческое моноклональное антитело с высокой степенью сродства и специфичностью к ФНО-альфа. ФНО-альфа является одним из наиболее активных провоспалительных цитокинов и ключевым в патогенезе БК. Адалимумаб нейтрализует биологические эффекты ФНО путем блокирования его взаимодействия с рецепторами на поверхности клеток. Эффективность адалимумаба в лечении БК у детей и взрослых изучена в многочисленных исследованиях. Доказано, что применение препарата Хумира® способствует уменьшению признаков и симптомов БК, индукции и поддержанию клинической ремиссии у пациентов со средней и тяжелой БК при неэффективности и/или непереносимости традиционной терапии. В педиатрической практике адалимумаб также показан для лечения идиопатического ювенильного артрита у детей и подростков в возрасте от четырех до 17 лет. ●

¹⁶ Müller K.E., Lakatos P.L., Arató A. et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2013. Vol. 57. № 5. P. 576–582.

¹⁷ De Ridder L., Rings E.H., Damen G.M. et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort // Inflamm. Bowel. Dis. 2008. Vol. 14. № 3. P. 353–358.

¹⁸ Cozijnsen M., Duif V., Kokke F. et al. Adalimumab therapy in children with crohn disease previously treated with infliximab // J. Ped. Gastr. Nutr. 2015. Vol. 60. № 2. P. 205–210.