



Современные подходы к терапии язвенного колита в педиатрии: от науки к практике

Язвенный колит – тяжелое воспалительное заболевание толстой кишки, поражающее и детей, и взрослых. В отсутствие адекватного лечения заболевание не только ухудшает качество жизни, но и может привести к инвалидизирующей операции с наложением постоянной стомы. Участники симпозиума «Современные подходы к терапии язвенного колита в педиатрии: от науки к практике», прошедшего в рамках XVII Съезда педиатров России (Москва, 14–17 февраля 2013 г.), обсуждали принятые на съезде Российские рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у детей. Особое внимание было уделено месту биологической терапии в алгоритмах ведения детей с язвенным колитом. Хотя до недавнего времени в России не было зарегистрировано ни одного биологического препарата для лечения детей с язвенным колитом, российские педиатры смогли накопить опыт применения инфликсимаба. На симпозиуме врачи делились с коллегами практическим опытом, когда инфликсимаб назначался детям с язвенным колитом по жизненным показаниям и его применение способствовало индукции и поддержанию длительной ремиссии, а также снижало риск или отсрочивало время проведения колэктомии. Напомним: в декабре 2012 г. инфликсимаб был зарегистрирован на территории Российской Федерации для применения у детей и подростков со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом при недостаточном ответе на стандартную терапию с применением глюкокортикостероидов, 6-меркаптопурина или азатиоприна, либо при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии.



Т.В. Габруская

Биологическая терапия язвенного колита в детской практике: международный опыт

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки. Воспалительный процесс при ЯК либо охватывает всю ободочную кишку сразу, либо начинается в ее дистальных отделах и постепенно распространяется в проксимальном направлении.

Как отметила в начале своего выступления врач Татьяна Викторовна ГАБРУССКАЯ (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет), вопрос лечения ЯК в педиатрической практике представляется весьма актуальным. Это обусловлено тем, что у 20% пациентов с данным диагнозом



Симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

заболевание развивается в возрасте менее 18 лет. Кроме того, ЯК у детей характеризуется агрессивным течением. В 60–80% случаев наблюдается панколит, из-за чего риск колэктомии у детей с ЯК в 3 раза превышает аналогичный показатель для взрослых пациентов.

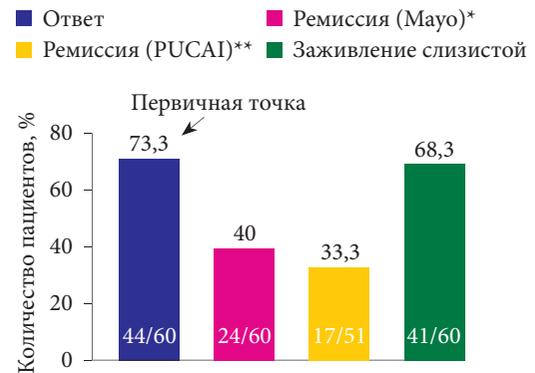
Фармакотерапия ЯК у детей также характеризуется рядом особенностей: показания к применению системных глюкокортикостероидов (ГКС) у 80% пациентов появляются уже в течение первого года после постановки диагноза. Примерно у половины детей с ЯК, принимающих системные ГКС, к концу первого года терапии формируется стероидозависимость. В этой связи особое значение получает область применения биологических препаратов, которые по причине целевого воздействия на провоспалительные цитокины получили название антицитокиновые препараты.

Наиболее востребованным ингибитором фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) – ключевого медиатора воспаления при многих аутоиммунных заболеваниях – является инфликсимаб (Ремикейд®): за 15 лет использования этого средства в клинической практике список показаний к его применению неоднократно расширялся. Зарегистрированный в 1998 г. в США для лечения болезни Крона у взрослых пациентов, к 2012 г. Ремикейд® в разных странах стал использоваться в терапии ряда ревматологических заболеваний (псориатический артрит, ревматоидный артрит), псориаза и болезни Крона у детей. Недавно список зарегистрированных показаний к применению инфликсимаба расширился еще одним – язвенный колит у детей.

Эффективность инфликсимаба в достижении ремиссии заболевания, преодолении глюкокортикостероидной зависимости и резистентности у взрослых пациентов с ЯК была доказана в ходе крупных исследований – АСТ 1 и АСТ 2 (Active Ulcerative Colitis Trials 1, 2). В этих исследованиях 364 пациента, резистентных к стандартной терапии ЯК, получали инфликсимаб (5 мг/кг или 10 мг/кг – 3 инфузии через две недели, затем повторные инфузии каждые 8 недель) или плацебо. После 8 недель клиническая и эндоскопическая ремиссия ЯК была достигнута у 60–62% пациентов, получавших инфликсимаб, и у 31–34% пациентов, получавших плацебо ($p < 0,001$). У 46% пациентов из группы терапии инфликсимабом против 18% пациентов из группы плацебо ремиссия сохранялась к 54-й неделе после первой инфузии¹. Анализ данных 728 пациентов в отношении риска колэктомии при ЯК показал, что инфликсимаб снижает риск колэктомии у пациентов с ЯК на 41%².

Целесообразность и безопасность применения инфликсимаба при ЯК у детей изучались в исследовании T72, в которое были включены 60 пациентов в возрасте 6–17 лет с активным среднетяжелым и тяжелым ЯК, резистентных к одному из видов стандартной терапии и ранее не получавших терапии ингибиторами ФНО-альфа. Сначала участники исследования получали инфликсимаб по схеме индукционной терапии: в дозировке 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях. Ответившие на терапию пациенты (44 пациента, 73,3%) (рис. 1) были рандомизированы на две группы: в первой группе инфузии инфликсимаба проводились каждые 8 недель, а во второй – каждые 12. По таким схемам

участники получали препарат на протяжении 42–46 недель. При потере ответа в первой группе удваивалась доза препарата, а во второй – увеличивалась частота инъекций до 1 укола в 8 недель, а в некоторых случаях еще и уд-

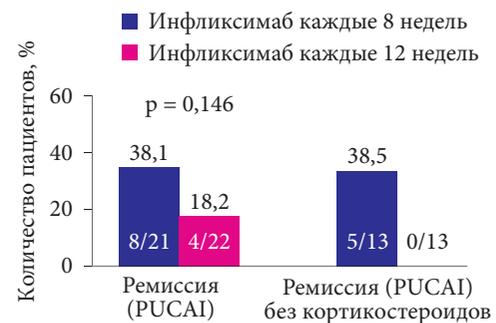


На 8-й неделе 73% пациентов отвечают на индукционный курс инфликсимаба

* Для оценки динамики заболевания использовался индекс активности язвенного колита Шредер (Mayo Clinic UC DAI).

** Для оценки динамики заболевания использовался индекс активности язвенного колита PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).

Рис. 1. Ответ на терапию инфликсимабом 5 мг/кг у детей со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом, пролеченных по тройной индукционной схеме (данные исследования T72)



Для оценки динамики заболевания использовался индекс активности язвенного колита PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).

Рис. 2. Доля пациентов, достигших стойкой ремиссии в ходе исследования T72

¹ Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2462–2476.

² Sandborn W.J., Rutgeerts P., Feagan B.G. et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 4. P. 1250–1260.



XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

Таблица 1. Переносимость терапии инфликсимабом: сравнение режимов инфузий каждые 8 и каждые 12 недель (данные исследования T72)

Параметр	Нерандомизированные пациенты (n = 15)	Рандомизированные пациенты			Всего (n = 60)
		8-недельный режим (n = 22)	12-недельный режим (n = 23)	Объединенные данные (n = 45)	
Среднее число недель наблюдения	9,8	50,4	44,6	47,5	38,0
Среднее число недель лечения	5,1	41,0	34,3	37,6	29,4
Пациентов с ≥ 1:					
▪ побочный эффект	12 (80%)	22 (100%)	23 (100%)	45 (100%)	57 (95,0%)
▪ инфекция	4 (26,7%)	13 (59,1%)	14 (60,9)	27 (60,0%)	31 (51,7%)
▪ инфузионная реакция	1 (6,7%)	4 (18,2%)	3 (13,0%)	7 (15,6%)	8 (13,3%)
▪ серьезный побочный эффект	5 (33,3%)	4 (18,2%)	5 (21,7%)	9 (20,0%)	14 (23,3%)
Пациенты, прервавшие лечение в связи с побочными эффектами	4 (26,7%)	3 (13,6%)	6 (26,1%)	9 (20,0%)	13 (21,7%)

Доля пациентов с серьезными побочными эффектами и инфузионной реакцией одинакова в группах терапии каждые 8 и 12 недель

Не зарегистрировано ни одного случая смерти, опухоли, туберкулеза или реакций гиперчувствительности замедленного типа

ваивалась доза. Оценка результативности лечения проводилась на 54-й неделе. Доля пациентов, достигших к этому моменту стойкой ремиссии (в том числе ремиссии без ГКС), оказалась выше в группе детей, получавших препарат 1 раз в 8 недель (рис. 2). При этом переносимость терапии в различных группах оказалась сравнимой: серьезные побочные эффекты развились в 21,7% случаев в группе, где пациенты получали препарат 1 раз в 12 недель, и в 18,2% случаев в группе, где инфузии проводились каждые 8 недель. Отмена терапии в связи с побочными эффектами была произведена в 13,6% и 26,1%

соответственно, что говорит о хорошей переносимости препарата (табл. 1)³.

В целом исследование T72 показало, что инфликсимаб эффективен в индукции и поддержании ремиссии у детей со среднетяжелым и тяжелым ЯК. При этом эффективность поддерживающего режима, при котором инфузии инфликсимаба проводятся каждые 8 недель, предположительно, несколько выше по сравнению с режимом, предполагающим введение препарата 1 раз в 12 недель. Профиль безопасности инфликсимаба у детей с ЯК сопоставим с таковым при лечении взрослых пациентов с данным диагнозом

и детей, страдающих болезнью Крона⁴.

Результаты исследований эффективности и безопасности применения инфликсимаба позволили включить этот препарат в европейские рекомендации по лечению ЯК у детей⁵. Препаратами первой линии терапии острого тяжелого ЯК у детей (оценка по педиатрическому индексу активности язвенного колита – PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) – более 65 баллов) по-прежнему остаются ГКС внутривенно, а также антибиотики в качестве эмпирической терапии инфекционных осложнений и токсического мегаколона. При недостаточном от-

³ Hyams J., Damaraju L., Blank M. et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. № 4. P. 391–399.

⁴ Hyams J., Walters T.D., Crandall W. et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 3. P. 651–662.

⁵ Turner D., Levine A., Escher J.C. et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2012. Vol. 55. № 3. P. 340–361.

⁶ Turner D. Severe acute ulcerative colitis: the pediatric perspective // Dig. Dis. 2009. Vol. 27. № 3. P. 322–326.

⁷ Turner D., Travis S.P., Griffiths A.M. et al. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the Porto IBD Working Group of ESPGHAN // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 574–588.



Симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

вете на ГКС (отмечается у 30–40% детей) в течение 3–10 дней должна быть назначена вторая линия терапии: циклоспорин А, такролимус, инфликсимаб. Эти препараты демонстрируют сопоставимую эффективность в краткосрочном периоде (ответ на терапию наблюдается в 60–80% случаев)⁶, однако только инфликсимаб может использоваться длительно для поддержания ремиссии заболевания,

поскольку и циклоспорин А, и такролимус характеризуются высокой токсичностью⁷.

В заключение своего выступления Т.В. Габруская напомнила слушателям, что в декабре 2012 г. инфликсимаб был зарегистрирован на территории Российской Федерации для применения у детей и подростков со среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом при недостаточном ответе на стан-

дартную терапию с применением глюкокортикостероидов, 6-меркаптопурина или азатиоприна, либо при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии. В настоящее время инфликсимаб является единственным представителем своей фармацевтической группы, применение которого у детей с ЯК официально разрешено в России и других странах мира.

Пациенты с язвенным колитом: клиническое наблюдение

Несмотря на то что ЯК у детей совсем недавно стал зарегистрированным показанием к применению инфликсимаба, опыт долговременного применения данного препарата при ЯК у российских педиатров имеется: в отдельных случаях препарат назначался по жизненным показаниям после получения информированного согласия родителей и самого ребенка, а также положительного заключения этической комиссии.

Опыт применения Ремикейда у пациентки с ЯК описала к.м.н., старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей (НЦЗД) РАМН Екатерина Георгиевна ЦИМБАЛОВА. Валя Б., 17 лет. Аллергоанамнез не отягощен, родилась и росла в сельской местности. В возрасте 14 лет (конец февраля 2009 г.) на фоне ОРВИ у ребенка возникли интенсивные усиливающиеся боли в животе, сопровождавшиеся повышенным газообразованием и жидким стулом. После нескольких госпитализаций по месту жительства (в ходе которых пациентке был впервые установлен диагноз «неспецифический язвенный колит») пациентка была направлена в гастроэнтерологическое отделение НЦЗД РАМН.

На момент поступления в НЦЗД РАМН (март 2009 г.) состояние

девочки было тяжелым, наблюдалась фебрильная температура, дефицит массы тела (вес 34,5 кг, рост 160 см), жидкий стул с примесью крови 2–4 раза в сутки. Клинический анализ крови показал выраженное воспаление (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) достигала 25 мм/ч), а видеокapsульная эндоскопия – эрозивный гастрит, эрозивный бульбит, дуоденогастральный рефлюкс, косвенные признаки патологии желчевыводящих путей и поджелудочной железы, еюнит, терминальный лимфофолликулярный илеит, а также эрозивный распространенный колит. Колоноскопия показала терминальный илеит, распространенный язвенный колит, афтозный сигмоидит и проктит. Морфологическое исследование биоптатов выявило: во всех отделах ободочной и прямой кишки отмечена умеренная деформация крипт, количество бокаловидных клеток на большем протяжении увеличено; в собственной пластинке – выраженная лимфоидная инфильтрация с примесью фибробластов; в прямой кишке определяются единичные мелкие крипт-абсцессы; в тонкой кишке ворсинки утолщены, в базальных отделах слизистой оболочке – сливающиеся гиперплазированные фолликулы. Заключение: хронический, тотальный ЯК с небольшими признаками обострения. Диагноз: не-



Е.Г. Цимбалова

специфический язвенный колит, панколит, высокая степень активности, обострение.

В связи с тяжелым состоянием пациентке была назначена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 10 мг/кг (350 мг) в/в капельно 5 сеансов с переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 1,5 мг/кг (55 мг/сут), месалазин 2 г/сут, азатиоприн 1,5 мг/кг (50 мг/сут), микроклизмы с гидрокортизоном 125 мг, а также симптоматическая и антибактериальная терапия (меропенем, метронидазол).

На фоне лечения клиническое состояние пациентки сначала улучшилось, а впоследствии, после снижения дозы преднизолона до 30 мг/сут, вновь ухудшилось. Принимая во внимание сохраняющуюся на фоне противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии высокую активность заболевания и формирование гормонозависимой его формы, паци-



XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

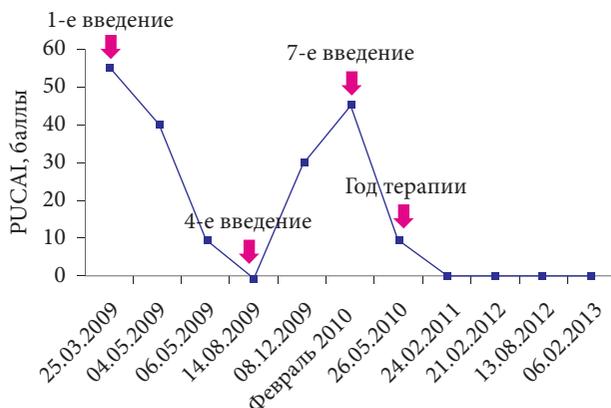


Рис. 3. Динамика индекса PUCAI у пациентки В., 17 лет, получавшей терапию инфликсимабом по поводу язвенного колита в течение 2 лет

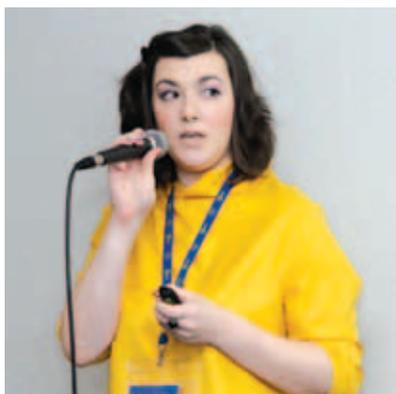
ентке была назначена антицитокиновая терапия инфликсимабом (Ремикейд®) в дозе 5 мг/кг/сут. После первых инфузий отмечено улучшение клинико-лабораторных данных, достигнута ремиссия, однако через 4 недели после 5-й инфузии (ноябрь 2009 г.) вновь наступило ухудшение: появилась слабость, через несколько дней – жидкий стул до 3–4 раз в сутки с примесью крови, рвота после приема пищи. Добавление в терапию микроклизм с гидрокортизоном, Смекты и метронидазола, а также снижение дозы предни-

золон до 5 мг/сут не дало положительной динамики. Пациентка была госпитализирована в НЦЗД РАМН, где она получила антицитокиновую терапию инфликсимабом в увеличенной дозе – 10 мг/кг (400 мг) по прежней схеме (1 инфузия в 8 недель).

Через 2 недели (декабрь 2009 г.) отмечено еще одно обострение заболевания на фоне катаральных явлений: лихорадка до фебрильных значений, стул жидкий с примесью большого количества крови 2–3 раза в сутки, тошнота, многократная рвота желудочным содержимым. Ребенок был госпитализирован в НЦЗД РАМН. Эзофагогастродуоденоскопия показала распространенный эрозивный гастрит, эрозивный бульбит, дуоденит, еунит, недостаточность привратника, терминальный эзофагит, кардиоэзофагеальный пролапс. По данным колоноскопии – распространенный колит, левосторонний афтозный колит, эрозивно-язвенный проктосигмоидит. Видеокапсульное исследование показало распространенный гастрит, бульбит, дуоденит, колит. Назначена терапия: месалазин 3 г/сут, преднизолон 5 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут, микроклизмы с гидрокортизоном

125 мг, а также симптоматическая и антибактериальная терапия (цефтриаксон, амикацин, метронидазол). После нормализации состояния было решено продолжить антицитокиновую терапию инфликсимабом с сокращением интервала между инфузиями до 6 недель. Проведена 7-я инфузия Ремикейда 400 мг (10 мг/кг). В течение всего 2010 г. пациентка получала Ремикейд® по указанной схеме, что позволило добиться состояния устойчивой клинико-лабораторной и эндоскопической ремиссии.

Учитывая длительное (в течение 2 лет) проведение антицитокиновой терапии с положительным эффектом в виде клинико-эндоскопической ремиссии (2 года), решено снизить дозу Ремикейда до 7 мг/кг (300 мг) и увеличить интервалы между введениями до 8 недель (с 21.02.2012), а впоследствии (с 13.08.2012) доза препарата была уменьшена до 4,5 мг/кг (200 мг) с соблюдением интервала между инфузиями 8 недель. В настоящее время курс антицитокиновой терапии прекращен, поскольку пациентка находится в длительной ремиссии (2,5 года), что отражено, в частности, в снижении индекса PUCAI (рис. 3).



А.А. Сарычева

Препараты биологической терапии способны уменьшить потребность в колэктомии даже среди пациентов, у которых уже развились ослож-

Применение Ремикейда у ребенка с тяжелой формой язвенного колита, осложненного кишечным кровотечением

нения ЯК, что видно из клинического наблюдения, описанного А.А. САРЫЧЕВОЙ в соавторстве с профессором Э.И. АЛИЕВОЙ (Измайловская детская городская клиническая больница (ИДГКБ), г. Москва).

Пациентка, 14 лет, в январе 2009 г. обратилась к участковому педиатру с жалобами на лихорадку, боли в животе, частый стул, вялость, кровь в стуле, сонливость и бледность. Участковым педиатром диагностирована дизентерия, назначен антибактериальный препарат, ферменты

и лактобактерии, однако состояние ребенка на фоне проводимого лечения ухудшалось.

Пациентка была госпитализирована в инфекционную больницу с выраженными явлениями колита. Проведенная в больнице колоноскопия показала выраженный отек слизистой оболочки с множественными язвенными дефектами на разных стадиях развития, покрытыми фибрином и окруженными геморрагиями. Пациентке был поставлен диагноз неспецифического язвенного колита с осложнением в виде



Симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

кишечного кровотечения и проведена инфузионная, антибактериальная и гемостатическая терапия. Кроме того, пациентке были назначены системные ГКС: преднизолон в дозировке 30 мг/сут.

После стабилизации состояния ребенок был переведен в ИДГКБ. При поступлении в клинику состояние пациентки оценивалось как тяжелое: жалобы на боли в животе и слабость, субфебрильная лихорадка, стул до 10 раз в сутки, жидкий, без каловых масс, с большим количеством крови. Тяжелое состояние сохранялось даже на фоне массивной инфузионной терапии (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма, гемостатическая, гормональная, антибактериальная терапия), девочка была переведена на парентеральное питание. Резистентность к проводимой терапии, активное кишечное кровотечение и потребность в ежедневном переливании компонентов крови стали основанием для постановки вопроса о колэктомии, однако родители пациентки отказались от проведения операции.

По жизненным показаниям пациентке был назначен Ремикейд в дозировке 5 мг/кг. После первой инфузии препарата (1 апреля 2009 г.) состояние ребенка улучшилось, что выразилось в уменьшении эндотоксикоза, исчезно-

вании лихорадки, сокращении частоты стула (до 3–4 раз в сутки), в изменении калового характера стула (умеренная примесь крови). После второй инфузии Ремикейда (15 апреля 2009 г.) исчезла видимая кровь в каловых массах. Контрольная ректосигмоскопия (осмотрено 50 см от ануса) показала минимальную активность воспалительного процесса: слизистая оболочка прямой кишки сигмовидной кишки пестрая, умеренно отечная, сосудистый рисунок четкий до 1-го порядка, местами – до 2-го, видны единичные эрозии до 2 мм и единичные псевдополипы до 3 мм; контактной кровоточивости выделено не было; в просвете – оформленные каловые массы и пристеночная слизь.

После третьей инфузии (27 мая 2009 г.) пациентка была выписана домой в удовлетворительном состоянии. В январе 2010 г. пациентка самостоятельно отменила назначенную терапию (месалазин, азатиоприн, преднизолон внутрь, инфликсимаб по схеме). В марте 2010 г. ее состояние ухудшилось, а 1 апреля 2010 г. пациентка была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии в ближайший стационар. Спустя сутки пациентка была переведена в ИДГКБ. Уровень гемоглобина при поступлении – 26 г/л (произведена гемотранс-

фузия эритроцитарной массы). Ректоскопия показала наличие множественных эрозий до 3 мм, слизистая сигмовидной и прямой кишки алого цвета, складки сглажены, морфологическое исследование продемонстрировало выраженную воспалительную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки. Однако возобновление инфузий Ремикейда (4 апреля 2010 г.) в дозе 5 мг/кг в сочетании с препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) 2 г/сут, ноотропными препаратами, гемостатиками, ГКС 30 мл 3 раза в день и антибактериальными средствами (рифаксимин, метронидазол) позволило улучшить состояние больной и выписать ее домой 24 апреля 2010 г. Сейчас, спустя почти 3 года, состояние пациентки остается стабильным, она продолжает получать комбинированную терапию месалазином и азатиоприном в сочетании с инфузиями Ремикейда 1 раз в 8 недель. Клинико-лабораторных симптомов обострения заболевания зарегистрировано не было, что подтверждено в том числе результатами колоноскопии. Описанный клинический случай представляет интерес, поскольку демонстрирует положительный опыт повторного применения инфликсимаба при обострении ЯК после длительного перерыва в антицитокиновой терапии.

медиа

Эффективность лечения инфликсимабом ребенка с язвенным колитом

Опыт применения инфликсимаба у подростка с ЯК поделилась к.м.н. Эльвира Николаевна ФЕДУЛОВА (Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии (ННИИДГ), г. Нижний Новгород).

Пациентка Н., 16 лет, частый жидкий стул впервые был выявлен в августе 2006 г. На фоне стационарного лечения с диагнозом

«острая кишечная инфекция неуточненная» было достигнуто временное улучшение, однако по окончании курса лечения состояние ребенка вновь ухудшилось: пациентка предъявляла жалобы на нарастающую слабость, кроме того, у нее участился стул, а каловые массы стали жидкими с примесью слизи. В декабре 2006 г. пациентка была вновь



Э.Н. Федулова



XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

педиатрия

госпитализирована в стационар по месту жительства. После выявления на ректороманоскопии признаков дистального ЯК пациентка была направлена в ННИИДГ на дообследование и лечение, куда и поступила в феврале 2007 г. в тяжелом состоянии, с жалобами на боли в животе (перед дефекацией) и голеностопных суставах, стул до 10 раз в сутки, жидкий с примесью слизи и крови. В анализах крови были выявлены палочко-ядерный сдвиг (до 39%), лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$), ускоренная СОЭ (40 мм/ч) и анемия легкой степени (Hb 108 г/л). Морфологическое исследование показало деформацию крипт, наличие крипт-абсцессов, диффузную лимфо-плазмоцитарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки нисходящего отдела толстой кишки и фокус эозинофильных гранулоцитов в собственной пластинке слизистой сигмовидного отдела. По результатам исследований пациентке был поставлен диагноз «язвенный колит, тотальный, тяжелый, 3-й степени активности; реактивный олигоартрит, абактериальная лейкоцитурия». Была назначена строгая безмолочная диета, месалазин 100 мг/кг/сут, преднизолон 1 мг/кг/сут, кишечные антисептики, ферменты, сорбенты. На фоне гормонотерапии

состояние пациентки улучшилось, однако после попытки снизить дозу вновь ухудшилось, что привело к повторной госпитализации. Назначение азатиоприна для преодоления гормонозависимости привело к обострению панкреатита, и препарат пришлось отменить. Проведенная в ходе очередной госпитализации (апрель 2009 г.) фиброколоноскопия показала полное отсутствие сосудистого рисунка, трубкообразный просвет кишки, множественные подслизистые геморрагии и выраженную контактную кровоточивость. Также было отмечено изменение рельефа слизистой оболочки подвздошной кишки по типу толстокишечного. Несмотря на назначение максимальных доз месалазина и максимально переносимых доз азатиоприна, а также постоянной терапии системными ГКС, добиться состояния ремиссии не удалось, и в связи с неэффективностью проводимой терапии хирургами были выставлены показания к оперативному лечению – проведению тотальной колэктомии. Однако врачебный консилиум принял решение (одобренное родителями и локальным этическим комитетом) предпринять еще одну попытку консервативного лечения препаратом Ремикейд в дозировке 5 мг/кг сначала на 0, 2 и 6-й не-

деле, а затем – каждые 8 недель. Через 6 месяцев биологической терапии системные ГКС были полностью отменены, а доза месалазина снижена до 50 мг/кг/сут. Для предотвращения выработки антител к инфликсимабу пациентка постоянно получает азатиоприн в дозе 1,2 мг/кг/сут. Состояние пациентки улучшилось, ребенок стал посещать школу, физическое и половое развитие нормализовалось. Проведенное морфологическое исследование выраженных изменений не выявило. Через 3 года проводимой терапии состояние пациентки стабильное, клиники гемоколита не отмечается; в гемограмме анемии нет, лейкоцитарная формула без воспалительных изменений; СОЭ на фоне регулярных инфузий в норме; уровень кальпротектина остается повышенным, но в динамике снижается.

Для повышения не только эффективности, но и безопасности антицитокиновой терапии на базе ННИИДГ был открыт Центр антицитокиновой терапии, где инфузии Ремикейда и других биологических препаратов проводятся в палатах интенсивной терапии. «Таким образом, даже если серьезные нежелательные реакции возникнут, вероятность, что их удастся купировать, очень велика», – подчеркнула Э.Н. Федулова.



О.В. Щербакова

Биологическая терапия у детей с язвенным колитом: взгляд хирурга

В зарубежных детских клиниках, где Ремикейд успешно применяется давно, уже с 2007–2008 гг. используется алгоритм ведения детей, страдающих тяжелым язвенным колитом (рис. 4). Как отметила детский хирург к.м.н. Ольга Вячеславовна ЩЕРБАКОВА (отделение колопроктологии Российской дет-

ской клинической больницы (РДКБ), г. Москва, в нашей стране такого согласительного документа нет, и биологическая терапия зачастую назначается слишком поздно, несмотря на то что эффективность инфликсимаба в отношении снижения потребности в колэктомии или как минимум в переносе операции на более поздний срок доказана, равно как

⁸ Bordeianou L., Kunitake H., Shellito P., Hodin R. Preoperative infliximab treatment in patients with ulcerative and indeterminate colitis does not increase rate of conversion to emergent and multistep abdominal surgery // Int. J. Colorectal Dis. 2010. Vol. 25. № 3. P. 401–404.



Симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

и то, что прием инфликсимаба не влияет на частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде⁸. Немаловажной с точки зрения хирурга является также способность биологической терапии снижать потребность в терапии ГКС, поскольку именно последняя нередко является причиной серьезных операционных осложнений – от раневой инфекции и грибкового перитонита до несостоятельности швов.

К настоящему времени на базе РДКБ было прооперировано 7 детей в возрасте от 6 до 15 лет, ранее получавших Ремикейд®, при этом различалось как количество инфузий до операции (от 2 до 12), так и время, прошедшее с момента последней инфузии (от 30 дней до 2 лет).

Возникшие показания к проведению колэктомии не следует считать признаком полной неэффективности биологической терапии: назначение Ремикейда в ряде случаев помогло не только снизить дозу ГКС в предоперационном периоде, но и отсрочить время операции, дав родителям и ребенку возможность свыкнуться с мыслью о необходимости оперативного лечения.

У врачей РДКБ уже есть опыт послеоперационного применения

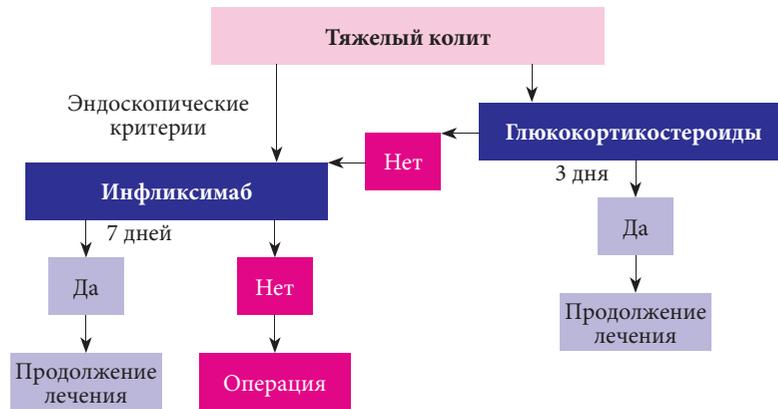


Рис. 4. Показания к оперативному вмешательству у детей с тяжелым язвенным колитом (Кливлендская клиника, 2011)

Ремикейда. О.В. Щербакова привела пример пациентки с язвенным колитом, перенесшей колэктомия с наложением илеостомы в возрасте 6 лет и реконструктивную операцию (мукозэктомия прямой кишки с наложением илео-анального анастомоза) в 7 лет. После второго хирургического вмешательства у ребенка наблюдался частый (10–15 р/сут) стул с примесью алой крови. Назначение местной терапии (месалазин в виде пены и свечей, будесонид в форме пены, преднизолон в форме свечей и микроклизмы с гидрокортизоном) к улучшению не привело, напротив, частота дефекаций увеличилась до 15–20 р/сут, отмечалось

ночное недержание кала, ректальные кровотечения.

Пациентке была назначена терапия инфликсимабом в сочетании с будесонидом в форме пены, признаки клинического улучшения появились уже через сутки после первой инфузии. Вскоре частота дефекаций уменьшилась до 4–7 раз в сутки, ночная дефекация отсутствовала, уменьшилась интенсивность кровотечений.

Этот и другие клинические случаи свидетельствуют о целесообразности назначения инфликсимаба с целью как отсрочить операцию, так и улучшить состояние пациента в пред- и послеоперационном периоде.

Российские рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у детей

Во время XVII съезда педиатров России были приняты рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у детей. С основными положениями документа слушателей ознакомил д.м.н., профессор Александр Сергеевич ПОТАПОВ (заведующий отделением гастроэнтерологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН).

Согласно документу, язвенный колит – хроническое рецидивирующее воспалительное поражение

толстой кишки, распространяющееся непрерывно в проксимальном направлении от прямой кишки. По протяженности воспалительного процесса ЯК подразделяют на проктит, левосторонний колит (включая проктосигмоидит, до селезеночного изгиба), тотальный колит (распространенный колит или панколит с ретроградным илеитом или без него); по характеру течения выделяют рецидивирующий (часто, редко) и непрерывный ЯК; по тяжести



Профессор А.С. Потанов

атаки – легкий, средний и тяжелый ЯК; по ответу на стероидную терапию – стероидорезистент-

неджда



XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

ный и стероидозависимый ЯК. Рецидивом считается появление симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. При этом клинической ремиссией называют отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалительной активности в анализах крови (PUSCAI < 10 баллов). Клинико-эндоскопическая (полная) ремиссия – это наличие клинической ремиссии и полное заживление слизистой оболочки. Стероидорезистентность (стероидорефрактерность) определяют как сохранение активности заболевания, несмотря на внутривенное введение или пероральный прием адекватной дозы ГКС в течение 7–14 дней. Стероидозависимость – достижение клинической ремиссии на фоне терапии ГКС и возобновление симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после полной отмены ГКС, а также в случаях если тера-

пию ГКС не удается прекратить в течение 14–16 недель.

Диагноз ЯК у детей должен устанавливаться на основании сочетания данных анамнеза, физикального осмотра и илеоколоноскопии с множественной биопсией, выполненной гастроэнтерологом с педиатрической специализацией. Первоначальные лабораторные исследования должны включать развернутый общий анализ крови, определение уровня печеночных ферментов, альбумина, СОЭ, уровня С-реактивного белка и оценку обмена железа. Во всех случаях рекомендуется выполнение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ для исключения болезни Крона. Для исключения инфекционной диареи обязательны посев стула; определение токсина *Clostridium difficile* рекомендуется проводить не менее чем в 3 отдельных порциях стула.

Эндоскопическая оценка рекомендуется при постановке диагноза, при существенных измене-

ниях лечения и при затруднениях в оценке клинических симптомов. Эндоскопическое исследование у детей не рекомендуется проводить рутинно при нетяжелых обострениях или в период ремиссии, при отсутствии подозрений на развитие колоректального рака. Особое внимание при диагностике и оценке активности процесса уделяется педиатрическому индексу активности язвенного колита – PUSCAI – у пациентов с ЯК, находящихся в клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. Значение этого индекса должно составлять 10 или менее баллов (табл. 2)⁹.

В качестве терапии первой линии для индукции и поддержания ремиссии у детей с легкой и среднетяжелой активностью ЯК рекомендованы пероральные препараты 5-АСК. Монотерапия местными препаратами 5-АСК может быть эффективной у отдельных групп детей с легким и среднетяжелым проктитом (однако подобный фенотип редко встречается в педиатрической практике). Рекомендованы следующие дозы препаратов 5-АСК у детей:

- месалазин: орально 60–80 мг/кг/сут (максимально 4,8 г/сут) в 2 приема, ректально 25 мг/кг (до 1 г однократно), максимальная комбинированная оральная и ректальная доза не должна превышать стандартную оральную дозу более чем на 50% или 6,4 г/сут у взрослых;
- сульфасалазин: орально 40–70 мг/кг/сут в 2 приема (максимум 4 г/сут);
- поддерживающие дозы такие же, как при индукционной терапии.

Пероральные ГКС при ЯК у детей эффективны в индукции ремиссии, но не для ее поддержания. Пероральные ГКС рекомендуется применять при среднетяжелой атаке с системными проявлениями и у отдельных пациентов детского возраста с тяжелой атакой без системных проявлений или

Таблица 2. Оценка педиатрического индекса активности язвенного колита (PUSCAI)

Показатель		Баллы
Боли в животе	Нет боли	0
	Неинтенсивные боли	5
	Интенсивные боли	10
Гемоколит	Нет	0
	Небольшое количество (< 50% содержимого стула)	10
	Небольшое количество в большинстве дефекаций	20
	Большое количество (> 50% содержимого стула)	30
Консистенция стула	Оформленный	0
	Частично оформленный	5
	Полностью оформленный	10
Частота стула в сутки	0–2	0
	3–5	5
	6–8	10
	> 8	15
Ночные дефекации (любой эпизод, вызывающий пробуждение)	Нет	0
	Есть	10
Уровень активности	Без ограничений активности	0
	Умеренное ограничение активности	5
	Выраженное ограничение активности	10



Симпозиум компании «МСД Фармасьютикалс»

у пациентов, не достигших ремиссии на фоне терапии оптимальной дозой 5-АСК. При тяжелой атаке проводится внутривенная стероидная терапия. Доза преднизона/преднизолона у большинства детей составляет 1 мг/кг и не должна превышать 60 мг однократно в сутки. Докладчик также привел несколько практических рекомендаций по применению пероральных ГКС. В частности, при ЯК не рекомендуется пероральный будесонид. Для уменьшения потенциального риска подавления роста рекомендуется однократный прием всей дозы утром. При гормональной резистентности следует убедиться в выборе оптимальной дозы и соблюдении рекомендаций по лечению, а также исключить другие причины выявленной симптоматики.

Антибактериальная терапия при ЯК у детей не показана для индукции или поддержания ремиссии и применяется в случае развития осложнений.

Тиопурины (азатиоприн и меркаптопурин) рекомендуются для поддержания ремиссии у детей с непереносимостью 5-АСК или у пациентов с часто рецидивирующим течением (2–3 обострения в год) или развитием гормонозависимой формы заболевания на фоне проведения терапии 5-АСК в максимальных дозах. Иммуномодуляторы неэффективны для индукции ремиссии. Тиопурины рекомендуются для поддерживающей терапии при остром тяжелом колите после индукции ремиссии при помощи ГКС, поскольку вероятность агрессивного течения заболевания у таких пациентов выше. При этом у детей с острым тяжелым колитом, ранее не получавших 5-АСК, при условии быстрого ответа на ГКС может рассматриваться поддерживающая монотерапия 5-АСК.

С практической точки зрения важно помнить, что терапевти-

ческий эффект тиопуринов достигается в период до 10–14 недель от начала лечения. Доза может достигать приблизительно от 1 до 2,5 мг/кг азатиоприна или 1–1,5 мг/кг меркаптопурина и приниматься однократно. Терапию тиопуринами следует прекратить при клинически значимой миелосупрессии или панкреатите. Назначать тиопурины повторно после лейкопении следует в меньшей дозе после тщательной оценки риска и пользы от терапии. Переход от азатиоприна на меркаптопурин может быть эффективным при острых гриппоподобных и желудочно-кишечных нежелательных явлениях. Продолжение терапии 5-АСК после назначения тиопуринов может иметь ряд преимуществ. Метотрексат может применяться только в ограниченной подгруппе пациентов с ЯК, характеризующихся отсутствием ответа на тиопурины или их непереносимостью, если недоступны альтернативные способы лечения.

У всех детей следует оценить график вакцинаций. Вакцинацию живыми вакцинами следует проводить не позднее чем за 6 недель до начала приема иммуносупрессоров, однако проведение вакцинаций не должно приводить к задержке в назначении препаратов, необходимых для контроля заболевания.

Важную роль в индукции и поддержании ремиссии ЯК у детей играет антицитокиновая терапия инфликсимабом, по эффективности сравнимая с аналогичным показателем для взрослых пациентов. На основании результатов имеющихся клинических исследований инфликсимаба было решено включить его в российские клинические рекомендации по лечению ЯК у детей в качестве препарата, возможность назначения которого должна рассматриваться у пациентов

с хроническим, непрерывным или гормонозависимым течением ЯК, не контролируемым 5-АСК или тиопуринами. Инфликсимаб следует назначить при гормонорезистентной форме заболевания (устойчивости как к пероральным, так и к внутривенным ГКС). Если инфликсимаб был назначен при острой атаке у пациента, ранее не получавшего тиопурины, биологическая терапия инфликсимабом может использоваться как вспомогательная для перехода на терапию тиопуринами, в этом случае применение инфликсимаба может быть прекращено через 4–8 месяцев. Адалimumаб может применяться только у пациентов с потерей ответа на инфликсимаб или непереносимостью последнего.

Таким образом, сегодня инфликсимаб является препаратом первой линии биологической терапии у детей с ЯК и назначается в дозе 5 мг/кг по следующей схеме: 3 индукционных дозы в течение 6 недель, далее – каждые 8 недель в качестве поддерживающей терапии. В некоторых случаях необходим индивидуальный подбор дозы. Комбинированное применение препаратов 5-АСК и биологических препаратов на сегодняшний день считается рациональным.

Подбирая лечение для детей, страдающих ЯК, следует помнить, что терапевтическая стратегия при данном диагнозе в педиатрии должна основываться преимущественно на оценке активности болезни.

Эффективность и безопасность инфликсимаба подтверждена не только клиническими испытаниями, но и повседневной практикой – этот препарат успешно применяется в ведущих российских педиатрических ЛПУ, а теперь инфликсимаб включен в Российские рекомендации по диагностике и лечению язвенного колита у детей. ❁

недизитид

9 Turner D., Otley A.R., Mack D. et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study // Gastroenterology. 2007. Vol. 133. № 2. P. 423–432.