

Первый опыт применения инфликсимаба у пациентов со стероид-резистентными и стероид-зависимыми формами неспецифического язвенного колита

В.Ф.КУЛИКОВСКИЙ, Н.В.ОЛЕЙНИК, Э.В.КАРАМАНЯН

The first experience of application infliximab at patients about a steroid-refractory and a steroid-dependent forms of a nonspecific ulcerative colitis

V.F.KULIKOVSKY, N.V.OLEJNIK, E.V.KARAMANJAN

Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгородский государственный университет

Кортикостероиды являются препаратами выбора при лечении тяжелых форм язвенного колита. Однако, около 30-35% больных язвенным колитом не отвечают на кортикостероидную терапию и требуют альтернативного лечения. Ключевым медиатором воспаления при язвенном колите является фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Инфликсимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО-альфа и является эффективным в лечении стероид-зависимых и стероид-резистентных форм язвенного колита.

Ключевые слова: инфликсимаб, неспецифический язвенный колит, стероидная резистентность, стероидная зависимость.

It is well known that corticosteroids are the current first-line therapy for patients with moderate or severe form ulcerative colitis (UC). About 30-35% of patients do not respond to corticosteroids and require alternative anti-inflammatory agent. The pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) plays a central role in mucosal inflammation. Infliximab, a monoclonal antibody against TNF-alpha has been proved highly effective in the treatment of steroid-dependent and steroid-resistant forms of UC.

Key words: infliximab, a nonspecific ulcerative colitis, steroid resistance, steroid dependence.

Полученные в последние десятилетия данные по участию различных биологических факторов в развитии хронического воспаления при неспецифическом язвенном колите (НЯК) позволили перейти к его лечению биологическими агентами, влияющими на различные компоненты воспалительного каскада [1, 4, 12, 18]. Основу этого каскада составляют биохимические и иммунологические реакции, регуляцию которых осуществляют гуморальные медиаторы. Особое значение среди них придается цитокинам [2, 4, 5, 7, 9, 18].

Благодаря изучению патогенеза НЯК на клеточном и субклеточном уровнях большие надежды возлагаются на новую противовоспалительную антицитокиновую терапию. В отличие от других противовоспалительных препаратов, воздействующих на многие составляющие воспалительного каскада, моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (ФНО) селективно ингибируют данный важнейший фактор специфического воспаления, что, в свою очередь, вызывает активацию системы комплемента и, через механизм антителозависимой цитотоксичности, приводит к лизису клеток воспаления [3, 4, 7, 9, 10, 12, 19].

Препарат «Ремикейд» представляет собой химерные IgG₁- моноклональные антитела, состоящие на 75% из человеческого белка и на 25% из мышиноного. Человеческий фрагмент молекулы определяет эффекторное воздействие препарата [4-9, 11, 14, 16, 17, 19].

Эффективность индукционной и поддерживающей терапии инфликсимабом у больных среднетяжелым и тяжелым язвенным колитом, не ответивших на стандартные средства, была подтверждена в двух рандомизированных, двойных слепых и плацебоконтролируемых исследованиях АСТ₁ и АСТ₂ [5, 13, 15].

Цель работы – достижение стойкой клинико-эндоскопической ремиссии у больных стероид-резистентными и стероид-зависимыми формами неспецифического язвенного колита.

Материалы и методы

Группу исследования составили 2 пациента со стероид-резистентной и 3 пациента со стероид-зависимой формами неспецифического язвенного колита. Возраст больных – от 22 до 40 лет; женщин – 3, мужчин – 2. У 3 пациентов локализация

патологического процесса была левосторонней, у 2 – тотальное поражение толстой кишки.

У всех больных наблюдалось обострение средней степени тяжести. У 2 больных имело место системные проявления заболевания в виде артрита и увеита. У всех пациентов отмечено развитие осложнений гормональной терапии: синдром Кушинга (4 больных), остеопороз (2 больных); у 1 – обострение язвенной болезни, артериальная гипертензия – у 2 больных.

Всем пациентам был выставлен в свое время диагноз: «Язвенный колит», подтвержденный эндоскопическими и гистологическими методами. Первые атаки заболевания у всех пациентов были тяжелыми, в связи с чем основным методом лечения было применение кортикостероидных гормонов. Мы использовали преднизолон из расчета 1,5 мг/кг массы тела. Кроме того, назначались препараты месалазина, антибиотики, а также симптоматическая терапия с целью коррекции водно-электролитных, белковых нарушений и анемии.

Такой курс лечения позволил добиться клиникоэндоскопической ремиссии у 4 пациентов. У одного пациента резистентность к стероидам проявилась при первой атаке заболевания, ему был назначен азатиоприн по 2 мг/кг/сутки. У остальных 4 пациентов поддерживающая терапия проводилась препаратами 5-АСК. У второго пациента резистентность развилась после второй атаки заболевания, через 7 месяцев от верификации диагноза. Ему также был назначен азатиоприн по 2 мг/кг/сут. Стероидная зависимость развилась у пациентов после 3-6 атак язвенного колита и повторных курсов лечения стероидами. Все пациенты получали лечение: месалазин 2 г/сутки внутрь, азатиоприн 2 мг/кг/сутки. В процессе лечения азатиоприном проводился мониторинг уровня лейкоцитов и ферментов печени.

Побочные эффекты в виде лейкопении были отмечены у 2 пациентов, в связи с чем доза препарата была уменьшена вдвое до нормализации показателей крови, после чего вновь увеличена до начальной.

В качестве терапии первой линии был назначен инфликсимаб трехкратно с интервалом 2 и 4 недели в дозе 5 мг/кг. Доза салофалька была увеличена до 4 г/сутки. Азатиоприн по 2 мг/кг/сутки. Всем больным проводили комплексное обследование, включавшее сбор анамнеза, эндоскопический, гистологический, ультразвуковой, лабораторный и иммунологический методы.

Результаты и их обсуждение

Для оценки эффективности антицитокиновой терапии инфликсимабом у пациентов со стероид-зависимыми и стероид-резистентными формами неспецифического язвенного колита было проведено исследование динамики редукции симптоматики и длительности клинической ремиссии. Уже после первого введения инфликсимаба у 4 пациентов наблюдались первые признаки улучшения. Отмечены уменьшение частоты и объема стула, примеси крови в кале, нормализация температуры тела.

После второго введения инфликсимаба у 4 пациентов наблюдалась клиническая ремиссия заболевания, у одного больного со стероид-зависимой формой язвенного колита отмечено незначительное улучшение в виде уменьшения частоты стула с 8 до 5 раз в сутки, снижения температуры тела; однако сохранялся умеренный лейкоцитоз и повышенное СОЭ до 23 мм/час. Через 4 недели (6-я неделя) этому пациенту была произведена инфузия инфликсимаба из расчета 10 мг/кг, остальным больным – 5 мг/кг массы тела.

Клиническая ремиссия наблюдалась у всех пациентов. Также у всех пациентов наблюдалась нормализация лабораторных данных. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 4 пациентов, у одного больного эндоскопически наблюдалась минимальная степень активности. Во время индукции ремиссии и поддерживающей терапии ремикейдом все больные продолжали принимать азатиоприн 2 мг/кг/сутки.

В течение всего периода лечения пациенты чувствовали себя хорошо, введение инфликсимаба переносили легко. У 2 больных наблюдалась вирусная респираторная инфекция после 3-й инфузии. У одного пациента через 6 недель отмечалось обострение средней степени тяжести, что потребовало введения ремикейда в дозе 5 мг/кг массы тела.

Все больные находились под постоянным наблюдением с регулярным лабораторным (1 раз в 2 недели) и эндоскопическим обследованием (каждые 6 месяцев и по показаниям). При необходимости проводили дополнительные обследования: рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, гастроскопию. Целью обследования был контроль за течением основного заболевания и своевременное выявление осложнений длительной иммуносупрессивной терапии.

Выводы

1. Применение противовоспалительной антицитокиновой терапии (инфликсимаба) в качестве терапии первой линии для лечения стероид-зависимых и стероид-резистентных форм неспецифического язвенного колита способствует быстрому клиническому эффекту и длительной ремиссии. Клиникоэндоскопическая ремиссия через 4-6 недель достигнута у 4 пациентов из 5 (80%). На фоне применения ремикейда отмечены качественные изменения течения язвенного колита: уменьшение частоты и тяжести обострений, значительное сокращение сроков обострений. Инфликсимаб хорошо переносился пациентами. Однако антицитокиновая терапия требует подбора индивидуальных доз, т.к. стандартная доза 5 мг/кг не всегда оказывается эффективной и требует увеличения до 10 мг/кг массы тела. Также, в не-

которых случаях, требуется уменьшение между введением поддерживающих доз препарата с 8 до 6 недель.

2. Назначение инфликсимаба в сочетании с азатиоприном требует тщательного мониторинга показателей периферической крови и функциональных проб печени, а также, необходим клинический и инструментальный контроль за течением основного заболевания и выявлением осложнений.

3. Первый положительный опыт использования антицитокиновой терапии в лечении стероид-зависимых и стероид-резистентных форм язвенного колита требует дальнейшего исследования с включением в группу большего количества больных, оценки ближайших и отдаленных результатов лечения.

Список литературы

1. Белоусова Е.А. Терапия воспалительных заболеваний кишечника: настоящее и будущее. *Врач* 2002; 2: 36-39.
2. Белоусова Е.А. Иммунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 1999; 9: 4: 48-57.
3. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Никитина Н.В. Инфликсимаб (ремикейд) в лечении рефрактерных форм болезни Крона. *РМЖ* 2005; 7: 1: 28-32.
4. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. М.: ОАО «Издательство «Медицина» 2007; 184.
5. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. М.: ООО «Медицинское информационное агентство» 2008; 256.
6. Лопаткина Т.Н., Мусеев С.В. Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Клиническая фармакология и терапия* 2007; 2-7.
7. Румянцев В.Г., Rogozina В.А., Царегородцева Т.М. Инфликсимаб: новая эра в терапии воспалительных заболеваний кишечника. *Гастроэнтерология* 2004; 1: 25-6.
8. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: «Миклош» 2004; 88.
9. Шифрин О.С. Ремикейд – новый этап в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Consilium medicum* 2005; приложение «Гастроэнтерология» 1: 13-15.
10. Chey W.Y., Hussain A., Ryan C. et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1860-66.
11. Feagan B.G. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2000;14 (Suppl. C). 6B.
12. Kirsner J.B. Inflammatory bowel disease 2000; 800.
13. Jarnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I. et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderate Severe Ulcerative Colitis: a Randomised, Placebo-controlled Study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
14. Lemann M., Mary J.Y., Duclos B. et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 4: 1054-61.
15. Rutgeerts P., Feagan B., Olson A. et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Infliximab Therapy for Active Ulcerative Colitis: ACT-1 Trial. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl. 2).
16. Rutgeerts P., Sanborn W., Feagan B. et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Eng J Med* 2005; 353: 2462-76.
17. Sandborn W., Rachmilewitz D., Hanauer S. et al. Infliximab Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: the ACT-2 Trial. *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl. 2).
18. Sandborn W.J., Targan S.R. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 6: 1592-607.
19. Sands B.E., Tremaine W.J., Sanborn W.J. et al. Infliximab in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *IBD* 2001; 7: 83-88.

Поступила 27.11.08 г.

Информация об авторах

1. Куликовский Владимир Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинических дисциплин ИПМО Белгородского государственного университета, главный врач Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, e-mail: okb@bel.ru
2. Олейник Наталья Витальевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинических дисциплин ИПМО Белгородского государственного университета, e-mail: okb@bel.ru
3. Караманян Элла Валерьевна – врач-хирург отделения гравитационной хирургии Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, e-mail: ellochka1981@yandex.ru