

Гормональная терапия в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей

Э.Н. Федулова, О.В. Шумилова, О.В. Федорова, О.А. Тутина, Г.В. Медянцева

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Минздрава России

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым традиционно относят неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), являются одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии, что обусловлено их постоянно возрастающей распространенностью во всем мире, хроническим, неуклонно прогрессирующим течением с риском развития кишечных и внекишечных осложнений.

По данным эпидемиологических исследований последних лет, распространенность НЯК составляет от 30 до 240 случаев, БК – от 10 до 150 случаев на 100 тысяч населения. Максимальная частота ВЗК наблюдается в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде и в Израиле. Ежегодный прирост заболеваемости для НЯК составляет 5–20 случаев, для БК – 5–10 случаев на 100 тысяч жителей. В последние годы в Европе отмечена тенденция к росту заболеваемости БК. По материалам 1-го Международного конгресса по ВЗК, проходившего в Мадриде в 2000 году, в следующие десятилетия прогнозируется «эпидемия» ВЗК в странах Азии, Восточной Европы, в том числе в России и на Украине [2].

При всем разнообразии теорий этиология ВЗК остается неизвестной. В патогенезе этих заболеваний большинством исследователей в качестве одного из ключевых факторов рассматривается срыв иммунологической толерантности к кишечным антигенам. В результате утрачивается иммунологический контроль над процессом прогрессирующего воспаления в кишечнике [4].

В связи с тем, что именно воспаление является доминирующим механизмом развития ВЗК, лечение этих заболеваний проводится препаратами с противовоспалительным действием: 5-аминосалициловой кислотой (5-АСК), глюкокортикостероидами (ГКС), цитостатиками.

Кортикостероиды являются препаратами выбора второй линии (после препаратов 5-АСК). По литературным данным в терапии ГКС нуждаются не менее 70% детей с ВЗК [1]. При этом назначение стероидных препаратов должно проводиться по максимально строгим показаниям из-за осложнений и легко возникающей гормональной зависимости. Этот вид лечения показан только при тяжелом, быстро прогрессирующем течении болезни, с выраженной интоксикацией, при длительном отсутствии лечебного эффекта от препаратов 5-АСК, либо при их непереносимости, а также при активных внекишечных проявлениях [5].

В физиологическом состоянии эндогенные глюкокортикостероиды противодействуют активации врожденного и адаптивного иммунного ответа [15, 16]. Низкие дозы экзогенных стероидов могут также следовать этому физиологическому пути, но назначенные в высоких дозах ГКС включают другие механизмы действия. После пассивной диффузии в клетку они связываются со специфическими цитоплазматическими глюкокортикоидными рецепторами. Этот комплекс затем поступает в ядро клетки и вступает в контакт с отвечающими на глюкокортикоиды элементами (glucocorticoid response elements – GRE) ДНК в регионе специфических генов. В результате происходит супрессия генов, кодирующих транскрипцию воспалительных

белков. Параллельно усиливается синтез IκBα – ингибитора ключевого фактора транскрипции NFκB, благодаря чему подавляется образование специфических транспортных РНК (тРНК) и укорачивается период их полураспада. Поскольку тРНК отвечают за регуляцию синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов: TNF-альфа, IFN-гамма, IL-23, IL-17 и других, участвующих в реализации воспалительного ответа при ВЗК, при назначении ГКС уровень их снижается. Это также редуцирует образование арахидоновой кислоты и ее последующий метаболизм с образованием лейкотриенов и простагландинов [19].

Прямое воздействие ГКС на транскрипцию генов-активаторов воспаления играет главную роль в достижении противовоспалительного эффекта, но не исчерпывается только им. Негенетические механизмы включают торможение активации эндотелиальной NO-синтазы. Как известно, NO является одним из важных участников воспалительного каскада при ВЗК, оказывающим влияние на лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие и способствующим вазодилатации и микроциркуляторным расстройствам [7].

Кроме того, ГКС активируют процессы фосфорилирования, облегчают вход кальция внутрь клеток, что является одним из механизмов их воздействия на воспалительный процесс [7].

Таким образом, ГКС, взаимодействуя с различными молекулами, оказывают многостороннее воздействие, которое через целый ряд механизмов реализуется в мощный противовоспалительный эффект.

Системные ГКС (преднизолон, гидрокортизон, метилпреднизолон и др.) применяются в лечении ВЗК в течение нескольких десятилетий. Обычно больные ВЗК хорошо отвечают на терапию системными стероидами. Однако ответ пациента на терапию ГКС, в том числе гормонорезистентность, зависит от генетически детерминированной плотности глюкокортикоидных рецепторов, а также от аффинности (сродства) к ним конкретного ГКС. Если первая составляющая сугубо индивидуальна и связана с мутациями гена рецептора ГКС, то вторая может быть изменена путем оптимального выбора препарата. Сравнительные исследования показали, что к препаратам с наиболее высокой аффинностью относится будесонид. Топическая активность, то есть активность в области освобождения действующего вещества, зависит от аффинности: чем выше аффинность, тем выше местное воздействие. Таким образом, будесонид можно отнести к наиболее эффективным топическим стероидам [11].

Общеизвестно, что длительные курсы системных ГКС сопряжены с развитием целого ряда нежелательных побочных эффектов: лунообразное лицо, стрии, угревая сыпь, гипертрихоз, повышение артериального давления, гипергликемия, остеопороз и др. Серьезной проблемой является также гормонозависимость, что в последующем требует назначения цитостатической терапии [8, 9]. В связи с этим в лечении локальных воспалительных процессов в последние годы отдается предпочтение гормональным препаратам с наименьшей системной биодоступностью и преимущественным местным действием,

то есть топическим стероидам. Таким препаратом в лечении ВЗК является Буденофальк®.

Буденофальк, активным ингредиентом которого является будесонид, обладает мощным топическим действием в отношении воспалительных процессов, локализующихся исключительно в кишечнике и печени. Капсулы буденофалька обеспечивают высокую концентрацию будесонида в просвете кишечника – от терминальных отделов подвздошной кишки до дистальных отделов толстой кишки, что обеспечивает высокую концентрацию действующего вещества в очаге воспаления и является основным принципом эффективности проводимой терапии.

В лечении ВЗК топические стероиды, в частности препарат «Буденофальк®», стали применять относительно недавно, но по данным мирового клинического опыта он уже положительно зарекомендовал себя.

Буденофальк содержит 3 мг активного вещества в каждой капсуле, которая растворяется в желудке, высвобождая около 350 гранул (пеллет) диаметром 1 мм, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, содержащей аэдрагит. В связи с их малым размером, микрогранулы проходят через привратник вне зависимости от фазы пищеварения и достигают терминального отдела подвздошной кишки в среднем за 3–4 часа. Высвобождение действующего вещества (активной субстанции) начинается при pH > 6,4 в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжается в ниже лежащих отделах кишечника. Большое количество высвобождающихся пеллет обеспечивает хорошую дисперсию и эффективное распределение активной субстанции по большой площади. Максимум действия препарата достигается в илеоцекальной области. Поскольку будесонид в препарате представлен в активной форме, он начинает действовать сразу же после высвобождения. Благодаря химической структуре, а именно С-16,17-альфа-ацетониду, препарат обладает высокой липофильностью и быстро проникает сквозь клеточные мембраны.

Высокая местная концентрация и очень высокий аффинитет будесонида к стероидным рецепторам (в 60 раз выше, чем у преднизолона) обеспечивают буденофальку такую же высокую эффективность, как и у системных кортикостероидов (см. табл.) [10].

Классические ГКС (гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др.) обладают высокой системной биодоступностью, в то время как этот показатель у будесонида очень низок [10]. Низкая системная биодоступность будесонида является следствием гастроинтестинального захвата, регулируемого Р-гликопротеином, продуктом MDR1 (multidrug resistance) гена, и биотрансформации в печени цитохромом р450 3А (СУР 3А). При первом же поступлении будесонида в печень образуются его метаболиты: 6-бета-гидроксибудесонид и 16-альфа-гидроксибудесонид, глюкокортикоидная активность которых составляет всего 1–10% активности всосавшегося в кровь будесонида.

Таблица. Аффинитет различных глюкокортикостероидов к рецепторам (усл. ед.)

Препарат	Аффинность
Будесонид	935
Дексаметазон	100
6-Метипреднизолон	42
Преднизолон	16
Гидрокортизон	9

Результатом пресистемной элиминации будесонида является гораздо более низкая частота стероидных побочных эффектов. При применении препарата «Буденофальк®» побочные эффекты наблюдаются в 2,4 раза реже, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона [6]. После замены системных кортикостероидов на Буденофальк® число стероидных побочных эффектов уменьшается.

Учитывая тот факт, что ВЗК зачастую выявляются лишь на фоне выраженного обострения (с клиникой гемоколита, систематической кровопотерей и, как следствие, анемией различной степени тяжести, системными проявлениями воспаления, что обусловлено распространенным или тотальным поражением пищеварительного тракта) и/или на поздних стадиях, а порой – на этапе формирующихся осложнений, лекарства с преимущественно местным воздействием в этот период оказываются неэффективными. В подборе терапии таким пациентам требуется системный подход, и потому препаратами выбора, несомненно, становятся системные кортикостероиды и цитостатики, что влечет за собой весь спектр побочных эффектов.

Вместе с тем имеются исследования, доказывающие эффективность будесонида в качестве монотерапии в плане достижения ремиссии у пациентов с ВЗК при правильном подборе дозы и схемы лечения. Так, национальные и международные рекомендации рассматривают препарат «Буденофальк®» как препарат выбора при обострениях болезни Крона [21, 22, 14] и неспецифического язвенного колита [13, 4] легкой и средней степени тяжести при отсутствии выраженных системных проявлений.

Выбор терапии, несомненно, зависит от течения болезни, степени тяжести и локализации поражения кишечника.

Применение топических стероидов у пациентов с БК

В лечении БК Буденофальк® может быть препаратом выбора в рекомендуемой дозе 9 мг в сутки для группы пациентов с терминальным илеитом, с локализацией процесса в слепой и восходящей ободочной кишках, при первой атаке или обострениях легкой и средней степени тяжести [21, 22, 14]. Такая доза назначается на 8 недель с последующей постепенной отменой (9-я неделя: 6 мг в сутки, 10-я неделя: 3 мг в сутки). Как было доказано, при такой терапии у большинства пациентов достигается ремиссия.

При поражении поперечной и/или нисходящей ободочной кишок, а также при тяжелых формах болезни Крона дозировка может быть увеличена до 18 мг в сутки.

В более тяжелых случаях лечение иногда начинают с комбинированного применения преднизолона в дозе 30 мг (0,5 мг/кг) и будесонида в дозе 9 мг в сутки с постепенным снижением дозы преднизолона на 5 мг в неделю (до полной отмены). Предлагаемый режим позволяет обеспечить эффективную начальную терапевтическую дозировку кортикостероидов (60 мг в преднизолоновом эквиваленте) при существенном ослаблении стероидных побочных эффектов [4, 3].

Для усиления терапевтического эффекта и более быстрого достижения ремиссии буденофальк можно с успехом комбинировать с препаратами месалазина в лечебной дозе. Различные противовоспалительные механизмы действия позволяют потенцировать клинический эффект обоих препаратов.

Применение топических стероидов у пациентов с НЯК

Будесонид положительно зарекомендовал себя при лечении НЯК с различной локализацией воспалительного процесса (от дистальных форм до тотального поражения) при обострениях легкой и средней степени тяжести. Рекомендуемая доза препарата «Буденофальк®» – 9 мг в сутки (по 3 мг 3 раза в сутки или 9 мг одномоментно однократно при дистальных формах).

Продолжительность курса – от 8 недель до нескольких месяцев. При тяжелых формах язвенного колита дозировка может быть увеличена до 18 мг в сутки.

Клинические исследования доказали, что при тяжелом обострении стероид-зависимого язвенного колита прием буденофалька в дозе 9 мг в сутки (по 1 капсуле 3 раза в день) в течение 6 месяцев ведет к достоверному снижению индекса клинической активности (ИКА), что позволило отказаться от применения системных кортикостероидов у абсолютного большинства пациентов (79%) [12].

В другом рандомизированном многоцентровом исследовании была показана эффективность препарата даже при дистальных формах язвенного колита: через 8 недель лечения снижение ИКА при хорошей переносимости наблюдалось у 71% пациентов, получавших по 9 мг будесонида в сутки одновременно [13].

Применение топических стероидов в педиатрии

В детской практике опыт применения препарата «Буденофальк®» небольшой. Очень важно, что системная биодоступность будесонида у детей – (9 ± 5)% близка к таковой у взрослых – (11 ± 7)% [6], соответственно, системная элиминация, рассчитанная по периоду полураспада и клиренсу препарата, не отличается у взрослых и детей [21].

Фармакокинетические исследования показали, что системная экспозиция, системная биодоступность и степень супрессии кортизола после перорального приема будесонида у детей и взрослых с активной болезнью Крона были сходными (Lundin et al., 2003; Dilger et al., 2005, 2006). Конверсия же препарата в печени в 6-бета-гидроксидесонид происходит у детей в 1,5 раза быстрее, чем у взрослых, отражая более высокую активность ферментов CYP 3A в печени [21]. В связи с этими особенностями фармакодинамики будесонид не требует расчета дозы на массу или площадь поверхности тела, одна и та же доза применяется как у взрослых, так и у детей. Стартовая доза препарата при этом составляет 9 мг в день.

Таким образом, особая фармакокинетика будесонида, обусловленная сочетанием высокой аффинности к местным ГКС-рецепторам и низкой системной биодоступностью, придает препарату уникальные свойства: он обладает выраженным местным противовоспалительным эффектом при минимальном количестве побочных реакций [1].

Целью ряда исследований посвящен применению топических стероидов в педиатрической практике при ВЗК. В настоящее время достоверно доказано снижение частоты побочных эффектов при лечении будесонидом в сравнении с системными кортикостероидами (Levine et al., 2003, Escher et al., 2004, Otley et al., 2008).

Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата «Буденофальк®» у детей с ВЗК была показана Е.А. Корниенко и соавт. (2006 год) в исследовании, посвященном оценке его эффективности в сравнении с терапией месалазином и преднизолоном.

Результаты этого исследования были следующими: применение топических стероидов эффективно при умеренной активности болезни Крона и язвенного колита у детей; Буденофальк® более эффективно редуцирует кишечные, но не системные проявления ВЗК; при этом побочные реакции слабо выражены и сводятся к незначительному лунообразному изменению лица; препарат следует назначать в стартовой дозе 9 мг в сутки длительно (не менее 6 месяцев) и снижать дозу только после наступления полной ремиссии.

В недавнем двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании Levine et al. (2009 год) было показано, что увеличение суточной дозы буденофалька с 9 до 12 мг в сутки может повысить эффективность лечения у детей с ак-

тивной болезнью Крона при отсутствии серьезных побочных эффектов, связанных с терапией.

С учетом высокого профиля безопасности, отмеченного как отечественными, так и зарубежными исследователями, длительное назначение будесонида (до одного года) может быть применено у детей с ВЗК без риска развития нежелательных побочных реакций [1], в то время как длительный прием системных кортикостероидов у детей сопряжен с рядом серьезных побочных эффектов, в частности, с нарушением роста и минерализации костей, ввиду чего рекомендуемый курс назначения системных ГКС при обострении ВЗК не должен превышать 3 месяцев.

Поддерживающая терапия будесонидом в ремиссии проспективно у детей не изучалась, однако, метаанализ 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у взрослых с БК показал, что поддерживающая терапия этим препаратом в дозе 6 мг в сутки не эффективна в поддержании ремиссии, в связи с чем в настоящее время рекомендовано проведение противорецидивной терапии будесонидом в дозе 9 мг в сутки до 1 года [4].

Собственный опыт применения топических стероидов при ВЗК у детей

Опыт применения препарата «Буденофальк®» при ВЗК на базе нашего института к настоящему моменту ограничен 5 пациентами (БК – 3, НЯК – 2) в возрасте от 9 до 15 лет. В группу больных вошли дети, получавшие системные кортикостероиды или нуждающиеся в их назначении по тяжести состояния.

У всех пациентов отмечалось тяжелое течение основного заболевания (рис. 1).

Был проведен полный комплекс обследования согласно Федеральным стандартам по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи. НЯК носил тотальный характер, БК имела толстокишечную локализацию, у 2 – с поражением илеоцекальной зоны и у 1 – с выраженным псевдополипозом толстой кишки. У всех больных было тяжелое течение заболевания, у 2 – осложненное формированием стеноза участка кишки (БК – 1, НЯК – 1), у 1 с БК – парапроктитом.

К моменту назначения будесонида дети по тяжести состояния получали комбинированную базовую терапию: производные 5-АСК, кортикостероиды (системные и/или местные), цитостатики в различной комбинации (рис. 2).

Целью назначения топических стероидов было снижение лекарственной нагрузки и уход от системных гормонов.

У всех пациентов был достигнут положительный эффект. У 4 больных, получавших системные ГКС, удалось преодолеть гормонозависимость и уйти от гормональной терапии с последующим клиническим улучшением и уменьшением лабораторно-эндоскопической активности воспалительного процесса, значительно уменьшились проявления кушингоидного синдрома. У больного с БК, не получавшего системные ГКС, подключение буденофалька было обусловлено подготовкой к операции и высоким риском послеоперационных осложнений и позволило стабилизировать состояние, избежав при этом назначения системных гормонов.

Клинический случай № 1. Пациентка К., наблюдалась в институте с 9 лет. Клинический диагноз: «неспецифический язвенный колит, тотальный, тяжелый, гормонозависимый, непрерывно-рецидивирующее течение, с внекишечными проявлениями в виде реактивного гепатита и панкреатита».

Впервые поступила с жалобами на резкую слабость, отсутствие аппетита, боли в животе перед дефекацией, жидкий стул до 10 раз в сутки с большим количеством темной крови, слизи, явления энкопреза.

Из анамнеза известно, что девочка от 1 беременности, протекавшей с токсикозом 1 половины. Родилась с асфиксией, за-

кричала после реанимационных мероприятий. Вес при рождении 3500 г. Вскармливание смешанное. В раннем детстве росла и развивалась в соответствии с возрастом. Из заболеваний, предшествующих неспецифическому язвенному колиту, – хронический пиелонефрит. Заболевание началось остро, в 9 лет (ранняя манифестация), без видимых причин: отмечалось повышение температуры, рвота, жидкий стул с прожилками алой крови. Девочка длительно находилась на лечении в инфекционной больнице с подозрением на кишечную инфекцию, без эффекта от проводимой терапии. Через 3 месяца от начала заболевания была направлена в ННИИДГ для обследования и установления диагноза. При поступлении состояние девочки было расценено как тяжелое. Отмечалась выраженная слабость, снижение эмоционального тонуса, отсутствие аппетита. При осмотре: телосложение астеническое, резкое отклонение в физическом развитии за счет дефицита массы тела 3 степени, кожа бледная, сухая, шелушащаяся, имели место периорбитальные «тени». Видимые слизистые бледные, отмечалась краевая иктеричность склер. Язык густо обложен белым налетом. Над легочными полями дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, тахикардия до 90–100 ударов в минуту, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу толстой кишки. Печень +3 см из-под края реберной дуги, плотно-эластичной консистенции, край острый. Селезенка не пальпировалась. Стул жидкий, до 10 раз в сутки, с большим количеством темной крови, слизи, гноя, с ночными дефекациями, явлениями энкопреза. Дизурических расстройств не было. Таким образом, имел место выраженный синдром трофических нарушений, выраженный астенический синдром, выраженный болевой и диспептический синдромы.

В гемограмме были выявлены значительные воспалительные изменения в виде ускорения СОЭ до 43 мм/час, лейкоцитоза до $17 \cdot 10^9$ г/л с палочкоядерным сдвигом; признаки анемии: Hb – 92 г/л, дегенеративные изменения эритроцитов. В копрограмме: слизь с эритроцитами, лейкоцитами 3+, перевариваемая клетчатка 1+, детрит 1+. В биохимическом анализе крови: снижение уровня общего белка до 58,5 г/л, гипоальбуминемия до 41%, гипергаммаглобулинемия до 30%, повышение уровня трансаминаз в 2 раза, холестерин – 3,7 ммоль/л.

По данным УЗИ органов брюшной полости реактивные изменения печени, поджелудочной железы.

По данным колоноскопии: просвет толстой кишки трубкообразный, физиологические изгибы, сфинктеры не дифференцируются, гаустрация снижена; слизистая по всем отделам резко отечна, сосудистый рисунок не определяется; большое количество язв и эрозивные поля; выраженная кровотоочивость; отмечается значительное укорочение толстой кишки. Заключение: НЯК тотальный, активность 3 степени.

Данные морфологического исследования слизистой толстой кишки: имела место гиперплазия лимфоидных фолликулов со светлыми центрами размножения во всех отделах; деформация крипталного слоя и крипт-абсцессы, наиболее выраженные в дистальных отделах; диффузная круглоклеточная инфильтрация с доминированием лимфоидных клеток при наличии небольшого количества плазмочитов во всех отделах, зоны разрастания соединительной ткани в собственной пластинке слизистой оболочке, единичные острые эрозии.

По результатам проведенного обследования был выставлен клинический диагноз: НЯК тотальный, тяжелый, активность 3 степени, с внекишечными проявлениями в виде реактивного гепатита и панкреатита.

В лечении было назначено: стол № 4, салофальк в дозе 3 г в сутки, преднизолон в дозе 30 мг в сутки, карсил, фолиевая, никотиновая кислота, витамины В₁, В₂, В₆, дезинтоксикационная терапия.

На фоне лечения была получена положительная клинико-лабораторная динамика в виде улучшения состояния и самочувствия, повышения аппетита, нормализации консистенции и частоты стула (однако примесь крови в виде прожилков сохранялась), уменьшения воспалительных изменений в гемограмме и биохимическом анализе крови. Девочка была выписана домой с рекомендациями по соблюдению диеты, медленному снижению дозы преднизолона. При повторном поступлении через 1 год, несмотря на улучшение общего состояния и самочувствия, сохранялся синдром гемоколита, на фоне гормональной терапии появился кушингоидный синдром. Отменить преднизолон не удалось, так как при уменьшении дозы отмечалось ухудшение колитического синдрома. При поступлении: физическое развитие среднее, с избытком массы тела 1-2 степени. Лунообразное лицо. Кожа физиологической окраски, чистая, с многочисленными стриями на животе и бедрах. Видимые слизистые чистые. По органам грудной клетки без патологии. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень +2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Стул 2–3 раза в сутки, мягкооформленный, с прожилками алой крови поверх каловых масс.

В гемограмме: СОЭ – 15 мм/час, остальные показатели без особенностей. В копрограмме: слизь с эритроцитами, лейкоцитами 1+, перевариваемая клетчатка 1+, детрит 3+. В биохимическом анализе крови небольшая гипергаммаглобулинемия до 19%. По данным УЗИ органов брюшной полости: реактивные изменения печени и поджелудочной железы. По данным колоноскопии имело место укорочение толстой кишки, отсутствие гаустрации, стенозирование кишки в области ректосигмоидального перехода.

Таким образом, в связи с тем, что консервативная терапия оказалась недостаточно эффективной, толстая кишка потеряла свои функциональные способности и возникла опасность возникновения механической непроходимости из-за стеноза, девочке было показано плановое оперативное лечение.

Ввиду высокого риска послеоперационных осложнений на фоне длительной гормональной терапии и гормонозависимого течения заболевания девочке был подключен будесонид в суточной дозе 9 мг, что позволило уйти от системных стероидов в предоперационном периоде. Терапия топическими стероидами была продолжена и после оперативного лечения (колэктомия). Длительность применения будесонида составила 3 месяца. За этот период заметно уменьшились проявления кушингоидного синдрома, купировался синдром гемоколита, была получена стойкая положительная лабораторная и эндоскопическая динамика: нормализовались показатели гемограммы, значительно снизился гуморальная активность по биохимическим и иммунологическим показателям крови, достигнута эндоскопическая ремиссия. В последующем в плане базовой терапии девочка продолжала получать только салофальк в суточной дозе 3 г. На фоне отмены будесонида ухудшения в состоянии не отмечалось.

Клинический случай № 2. Пациентка К., наблюдалась в институте с 14 лет.

Клинический диагноз: Болезнь Крона толстой кишки, терминального отдела подвздошной кишки, тяжелое гормонозависимое течение, с внекишечными проявлениями в виде панкреатита, гепатита.

Впервые поступила с жалобами на периодические боли в животе, чаще перед дефекацией, примесь крови в стуле в виде сгустков, метеоризм, слабость.

Из анамнеза известно, что девочка от 5 беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, вторых родов (1, 3, 4 беременности – мед./аборт, 2 – роды, ребенок соматически здоров). Вес при рождении 3500 г, длина – 50 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Грудное вскармливание до 3 месяцев, далее – адаптированные молочные смеси. В раннем

детстве росла и развивалась в соответствии с возрастом. Вакцинирована по календарю. С 5 лет тубинфицирована, консультирована фтизиатром, получала профилактическое лечение. Наследственный анамнез не отягощен.

С двухлетнего возраста у девочки имела место пищевая поливалентная аллергия, отмечалась склонность к запорам, периодически беспокоили боли в животе без четкой локализации, метеоризм. С 12 лет отмечались частые ОРЗ с высокой температурой тела, получала повторные курсы антибактериальной терапии. Через полгода повторных ОРЗ впервые отмечено появление алой крови на туалетной бумаге. По данным RRS, осмотра проктолога патологии не выявлено. Лечение не назначалось. В течение последующих 2 лет появились эпизоды примеси алой крови в стуле с кратностью 1–2 раза в месяц; периодически в перианальной области и в области вульвы отмечалось появление гнойников. Через 2 года состояние резко ухудшилось: кратность дефекаций увеличилась до 5–8 раз в сутки, стул по типу «ректальных плевков» с примесью алой крови, появились схваткообразные боли в животе перед дефекацией, субфебрилитет, слабость, вялость, в связи с чем девочка была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии детской областной больницы по месту жительства. При поступлении ее состояние было расценено как средней тяжести. Отмечались выраженные симптомы интоксикации. Физическое развитие среднее, дисгармоничное за счет дефицита массы тела 1 степени. Со стороны органов грудной клетки без патологии. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу толстой кишки. Печень, селезенка не увеличены. Стул мягкоформленный с примесью алой крови до 1–2 раз в сутки, отмечались тенезмы и «ректальные плевки» до 5–8 раз в сутки. Дизурических расстройств не было. В гемограмме были выявлены значительные воспалительные изменения: СОЭ ускорено до 17 мм/час, лейкоцитоз до $12,4 \cdot 10^9$ г/л с нейтрофилизом до 80%; признаки анемии: Hb – 85 г/л, дегенеративные изменения эритроцитов. В копрограмме: слизь с лейкоцитами сплошь в поле зрения 2+, перевариваемая клетчатка 1+, детрит 3+. В биохимическом анализе крови: $\alpha 1$ -глобулины – 11%, СРБ++.

По данным УЗИ органов брюшной полости реактивные изменения печени, поджелудочной железы.

По данным колоноскопии (сигмоскопии): слизистая отделов ярко красной окраски с малиновым оттенком, сильно отечная, рыхлая с наложением фибрина, язвенными дефектами 2–4–8–15 мм в диаметре. Отмечаются грануляции в сигмовидной кишке и начальном отделе нисходящей кишки. Контактная кровоточивость. Просвет деформирован, сужен. Сосудистый рисунок не прослеживается. Анальное кольцо смыкается, без дефектов. Заключение: картина язвенного колита, фаза выраженной активности. Болезнь Крона?

По данным морфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки: покровный эпителий с дистрофией, встречаются множественные крипт-абсцессы, в единичных криптах отмечается атрофия эпителия. Собственная пластинка слизистой оболочки диффузно и интенсивно инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами, в небольшом количестве – сегментоядерными лейкоцитами. В отдельных кусочках отмечается гипертрофия крипт и разрастание в виде псевдополипов, микроэрозии. Заключение: картина неспецифического язвенного колита, 3 степени активности.

Был выставлен клинический диагноз: НЯК тотальный, тяжелый, хроническое непрерывно-рецидивирующее течение, высокой степени активности. Болезнь Крона?

В стационаре (после сигмоскопии) отмечено ухудшение состояния: усиление симптомов интоксикации, гемоколита до 15 раз в сутки, анемии: Hb – 75 г/л, СОЭ – 41 мм/ч, лейкоцитоз – $16,7 \cdot 10^9$ г/л с палочкоядерным сдвигом до 26%.

В лечении было назначено: стол № 4, салофальк в дозе 3 г в сутки, преднизолон 60 мг в сутки, ректальные орошения с гидрокортизоном в дозе 125 мг в сутки, аминокaproновая кислота, препараты железа, дезинтоксикационная терапия, при ухудшении состояния была подключена пульс-терапия метипредом с последующим переходом на пероральный прием, иммуноглобулин человеческий внутривенно, переливание плазмы и эритроцитарной массы, увеличена доза салофалька до 4 г в сутки, проводилась инфузионная, антибактериальная терапия. На фоне лечения была получена положительная клинико-лабораторная динамика: улучшилось самочувствие, купировался болевой синдром, нормализовался характер стула, значительно уменьшился синдром гемоколита (в копроскопии – слизи нет, лей-

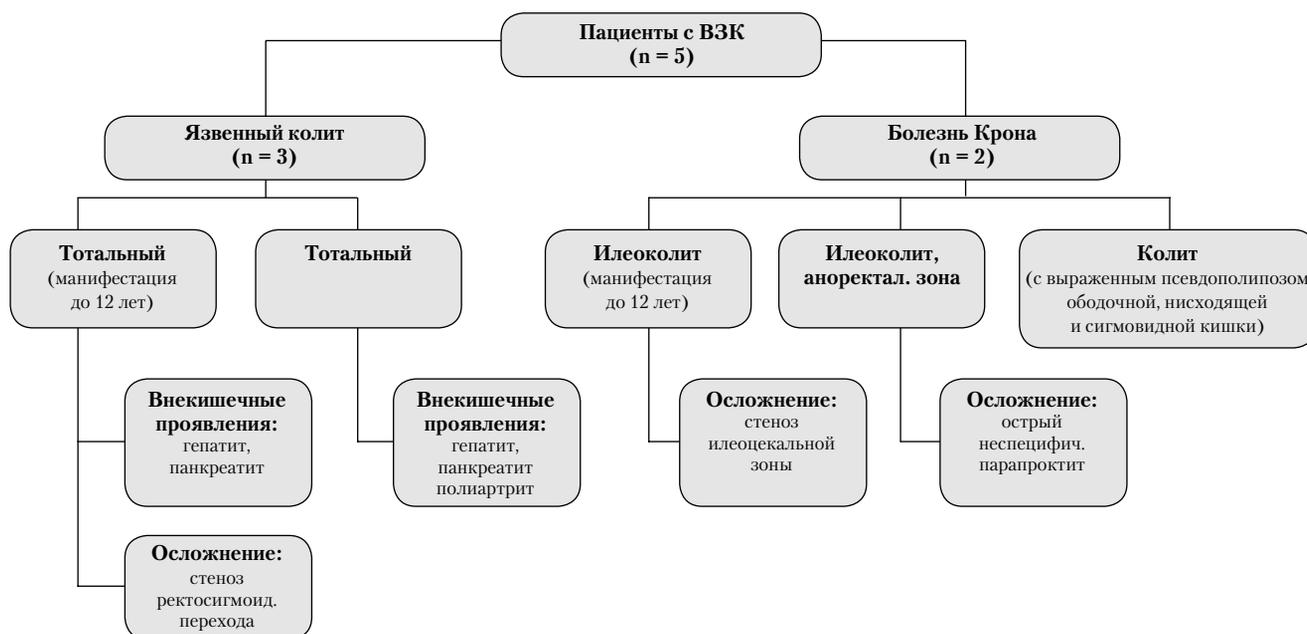


Рис. 1. Структура пациентов по диагнозам.

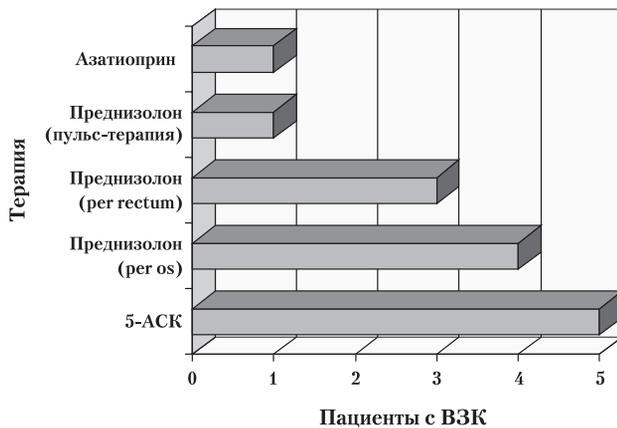


Рис. 2. Базовая терапия до назначения буденофалька.

коциты в детрите 1–2 в поле зрения), уменьшились воспалительные изменения в гемограмме (СОЭ – 15 мм/ч, лейкоциты – $5,1 \cdot 10^9$ г/л, Нб – 10^7 г/л) и биохимическом анализе крови. Сохранился астенический синдром. Девочка была выписана домой с рекомендациями по соблюдению диеты, медленному снижению дозы преднизолона. При уменьшении дозы преднизолона вновь ухудшение колитического синдрома: возобновление гемоколита. Девочка была госпитализирована в ННИ-ИДГ. Состояние при поступлении средней тяжести. Умеренно выраженные симптомы интоксикации, астенический синдром. Живот безболезненный. Стул мягкооформленный, 1–2 раза в сутки с примесью алой крови. В гемограмме выраженные воспалительные изменения: СОЭ – 16 мм/ч, лейкоциты – $12,9 \cdot 10^9$ г/л с нейтрофилизом и палочкоядерным сдвигом до 27%, Нб – 114 г/л. По данным колоноскопии: признаки болезни Крона толстой кишки в фазе инфильтрации, сигмовидной и прямой кишки в фазе язв-трещин, гистологическая картина не противоречит эндоскопическому диагнозу. По результатам обследования (колоноскопии с осмотром подвздошной кишки, морфологического исследования) был выставлен диагноз болезни Крона. С целью преодоления гормонозависимости и ухода от системных гормонов был подключен будесонид в суточной дозе 9 мг. Длительность применения будесонида составила 3 месяца. За этот период удалось отказаться от гормональной терапии, была получена положительная клинико-лабораторная динамика, эндоскопически (ректосигмоскопия, контроль через 3 месяца) – картина болезни Крона толстой кишки в фазе инфильтрации, язвенные дефекты не определялись. В последующем в плане базовой терапии девочке была продолжена терапия салофальком в суточной дозе 3 г. На фоне отмены будесонида ухудшения в состоянии не отмечалось.

Таким образом, в нашей практике Буденофальк® использовался с целью преодоления гормонозависимости у тяжелых больных с ВЗК, имеющих внекишечные проявления и осложненное течение, а также его назначение было определено необходимостью снижения стероидных побочных эффектов, в частности при предоперационной подготовке.

Несомненным достоинством этого препарата является его мощный топический эффект. Он зарекомендовал себя как надежная альтернатива системной кортикостероидной терапии. У всех пациентов на фоне подключения буденофалька был получен положительный эффект (клиническое улучшение, уменьшение лабораторно-эндоскопической активности воспалительного процесса), что позволило отказаться от назначения системных гормональных препаратов или уйти от них без последующего ухудшения в состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корниченко Е.А., Ломакина Е.А., Залетова Н.К. и др. Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей // Лечащий врач. – 2010. – № 4.
2. Кушнер И.Э. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение // Искусство лечения. Мистецтво лікування. – 2005. – Т. 19, № 3.
3. Ситкин С.И. Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2008. – Т. 167, № 13. – С. 84–89.
4. Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Ткаченко Е.И. Применение топических кортикостероидов при болезни Крона и язвенном колите // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – № 4. – С. 2–6.
5. Федулова Э.Н., Тутина О.А., Федорова О.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению // Медицинский альманах. – 2008. – № 5.
6. Bar-Meir S., Chowers Y., Lavy A. et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115, No. 4. – P. 835–840.
7. Barnes P.J., Adcock I.M. How do corticosteroids work in asthma? // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139 (s. 5, pt. 1). – P. 359–370.
8. Brattsand R. Steroid development: a case of enhanced selectivity for the bowel wall // Res. Clin. Forums. – 1993. – Vol. 15. – P. 17–31.
9. Dilger K., Alberer M., Busch A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in children with Crohn disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23, No. 3. – P. 387–396.
10. Hochhaus G., Derendorf H., Möllmann H.W. et al. Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996. – P. 61–79.
11. Hyams J., Marcowitz J., Lerer T. et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4, No. 9. – P. 1118–1123.
12. Keller R., Stoll R., Foerster E.C. et al. Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 1047–1052.
13. Kolman J.J., Möllmann H.W., Möllmann A.C. et al. Evaluation of oral budesonide in the treatment of active distal ulcerative colitis // Drugs Today. – 2004. – Vol. 40. – P. 589–601.
14. Lichtenstein G.R., Abreu M.T., Cohen R. et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, No. 3. – P. 935–939.
15. Mamula P., Marcowitz J.E., Baldassano R.N. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. – Springer, 2007. – 662 p.
16. Marcowitz J., Grancher K., Kohn N. et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn disease // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, No. 4. – P. 895–902.
17. Marcowitz J., Hyams J., Mack D. et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4, No. 9. – P. 1124–1129.
18. Möllmann H.W., May B. et al. Glucocorticoid therapy in chronic inflammatory bowel disease – from basic principles to rational therapy. – Dordrecht, Boston, London: Kluwer academic publishers, 1996. – P. 42–60.
19. Rhen T., Cidlowski J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, No. 16. – P. 1711–1723.
20. Simms L., Stenhardt A.H. Budesonide for maintenance of remission in Crohn disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – Vol. 1. – CD002913.
21. Stange E.F., Schreiber S., Fölsch U.R. et al. Diagnostics and treatment of Crohn's disease – Results of an evidence-based consensus conference of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases // Z. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 41, No. 1. 19–20.
22. Travis S.P.L., Stange E.F., Lemann M. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management // Gut. – 2006. – Vol. 55 (Suppl. 1). – P. i16–i35.