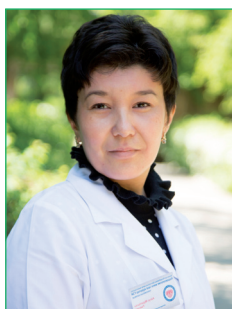


УДК 616.34-002.44:616.5-002.4-08-035

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ИНФЛИКСИМАБ (ФЛАММЭГИС) В ЛЕЧЕНИИ ГАНГРЕНОЗНОЙ ПИОДЕРМИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ (клинический случай)

А.М. РАИСОВА, Д.А. КАЙБУЛЛАЕВА, А.В. НЕРСЕСОВ, А.Е. ДЖУМАБАЕВА, А.С. ХАБИЖАНОВА, Г. ОШАКПАЕВА, А. ТАНБАЕВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан



Раисова А.М.

Контроль ЯК или БК – ключ к решению проблем с кожей (Matilda Hagan, доктор медицинских наук).
Воспалительные заболевания кишечника – достаточно сложные как в плане диагностики, так и в плане лечения заболевания. Актуальность изучения данной проблемы заключается не только в том, что заболевание поражает в большинстве случаев людей молодого возраста, но и приводит к частым серьезным, и нередко летальным, осложнениям. Кроме того, как язвенный колит, так и болезнь Крона в половине случаев характеризуются внекишечными проявлениями, то есть поражением многих систем: кожи, органов зрения, ЛОР-органов, центральной нервной системы, печени, костно-суставной системы и других органов. Лечение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника на сегодняшний день представляет собой нелегкую задачу.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, внекишечные проявления, язвенный колит, гангренозная пиодермия, инфликсимаб.

Для цитирования: Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Нерсесов А.В., Джумабаева А.Е., Хабижанова А.С., Ошакпаева Г., Танбаева А. Опыт применения препарата Инфликсимаб (Фламмегис) в лечении гангренозной пиодермии при язвенном колите (клинический случай) // Медицина (Алматы). – 2018. - №5 (191). – С. 27-31

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ ЖАРАЛЫ КОЛИТ КЕЗІНДЕГІ ГАНГРЕНОЗДЫ ПИОДЕРМИЯ ЕМІНДЕ ИНФЛИКСИМАБ ПРЕПАРАТЫН ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ

А.М. РАИСОВА, Д.А. ҚАЙБҰЛЛАЕВА, А.В. НЕРСЕСОВ, А.Е. ЖҰМАБАЕВА, А.С. ХАБИЖАНОВА, Г. ОШАҚБАЕВА, А. ТАНБАЕВА

РМК «Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ» ЖШҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ЖК немесе КА бақылау – тері мәселелерін шешудің кілті болып табылады (Matilda Hagan, медицина ғылымдарының докторы).

Ішек қабыну аурулары – бұл диагностика және емдеу жағынан да күрделі аурулар. Бұл мәселенің өзектілігі, көп жағдайда жастардың зақымдануына ғана емес, сонымен қатар жиі күрделі асқинулар мен өлім себебі болуына байланысты. Сонымен қатар, жаралы колит және Крон ауруы да жағдайлардың жартысында ішектен тыс көріністермен сипатталады, яғни көптеген жүйелердің зақымдануы орын алған: тері, көру жүйесі, лор органдары, орталық жүйке жүйесі, бауыр, сүйек - буын жүйесі және басқа да органдар. Ішек қабыну ауруларының ішектен тыс көріністерін емдеу қазіргі таңда жеңіл мәселе емес.

Негізгі сөздер: ішек қабыну аурулары, ішектен тыс көріністер, жаралы колит, гангренозды пиодермия, инфликсимаб.

S U M M A R Y

EXPERIENCE IN THE USE OF INFLIXIMAB (FLAMMEGIS) IN THE TREATMENT OF GANGRENOUS PYODERMA IN ULCERATIVE COLITIS (clinical case)

AM RAISSOVA, JA KAIBULLAEVA, AV NERSESOV, AE JUMABAIEVA, AS KHABIZHANOVA, G OSHAKBAEVA, A TANBAEVA

Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Control of UC or Crohn's disease is the key to solving skin problems. (Matilda Hagan, MD)
Inflammatory bowel diseases are quite complex both in terms of diagnosis and in terms of treating the disease. The relevance of studying this problem lies not only in the fact that the disease affects in most cases young people, but also leads to frequent serious, and rarely, lethal, complications. In addition, both ulcerative colitis and Crohn's disease in one half of cases are characterized by extraintestinal manifestations, namely the lesion of many systems: skin, eyes, ENT organs, central nervous system, liver, osteoarticular system and other organs. Nowadays treatment of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases is a difficult task.

Key words: inflammatory bowel diseases, extraintestinal manifestations, ulcerative colitis, gangrenous pyoderma, infliximab.

For reference: Raissova AM, Kaibullaeva JA, Nersesov AV, Jumabaeva AE, Khabizhanova AS, Oshakbaeva G, Tanbaeva A. Experience in the use of Infliximab (Flammegis) in the treatment of gangrenous pyoderma in ulcerative colitis (clinical case). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;5(191): 27-31 (In Russ.)

Контакты: Раисова Айгуль Муратовна, PhD, заведующая кафедрой терапии, Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, РК.
E-mail: ram-79@mail.ru

Contacts: Aigul M. Raissova, PhD, Head of Department of Therapy Scientific and Research Institute of Cardiology and Internal Disease, Almaty c., RK.
E-mail: ram-79@mail.ru

Поступила: 19.03.18

К внекишечным проявлениям (ВКП) у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) относится группа патологических состояний, которые патогенетически связаны с основным аутоиммунным процессом и сопутствуют клиническим проявлениям, обусловленным изменениями в кишечнике. По разным литературным данным частота ВКП при ВЗК колеблется от 6 до 47%. Так, частота встречаемости ВКП при ЯК колеблется от 15 до 20%, при БК - от 20 до 40% [4-8]. Множественные ВКП могут возникнуть одновременно, и наличие хотя бы одного ВКП дает более высокую вероятность возникновения другого ВКП [4, 5, 7, 9].

Кожные проявления, связанные с ВЗК, встречаются от 2 до 34%, в среднем у 15% пациентов [4, 6, 7]. Диагноз кожного ВКП при ВЗК основан на клинической картине и их характерных особенностях и исключении других специфических кожных заболеваний. Гангренозная пиодермия (ГП) – более редкое, но гораздо тяжелое ВКП, более распространенное при ЯК, чем при БК. Чаше развивается у женщин, чем мужчин. Глубокие изъязвления часто содержат гнойный материал, который стерильен в культуре. Эти язвы могут быть одиночными или множественными, односторонними или двусторонними и иметь размеры от нескольких сантиметров до поражения всей конечности [4]. ГП обычно начинается как болезненные, геморрагические пустулы, красные папулы, бляшки или узелки, которые быстро растут и в основном локализируются на нижних конечностях [1]. От 25 до 50% ГП связаны с воспалительными заболеваниями кишечника, из которых 1-2% могут предшествовать симптомам поражения кишечника за несколько недель до нескольких лет [3, 6, 9].

Очень важно помнить о том, что внекишечные поражения, такие, например, как узловатая эритема, поражения органов зрения при болезни Крона, ассоциированы с активностью кишечного поражения. Врачи-клиницисты должны помнить о внекишечных поражениях при воспалительных заболеваниях кишечника.

Лечение включает в себя уход за раной, антибиотики, а также базисную противовоспалительную терапию - кортикостероиды и иммуномодуляторы [2]. Тем не менее ответ на терапию значительно варьирует, и у многих пациентов эффективность данных препаратов незначительна. В связи с этим целесообразно лечение кожных проявлений одновременно с кишечными симптомами, что обеспечивает уменьшение активности и купирование патологических процессов. Согласно мировым данным, доказана эффективность использования препаратов ряда блокаторов ФНО- α , в частности, инфликсимаба в лечении гангренозной пиодермии при язвенном колите. Так, по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования «Инфликсимаб в лечении гангренозной пиодермии», проведенного Brooklyn TN с соавторами (Gut, 2006) были сделаны выводы, что инфликсимаб в дозе 5 мг/кг превосходит плацебо при лечении ГП. В исследование были включены 30 пациентов. После рандомизации 13 пациентов получали инфликсимаб, а 17 пациентов получали плацебо. На второй неделе значительно больше состояние пациентов в группе инфликсимаба улучшилось (46% (6/13)) по сравнению с группой плацебо (6% (1/17), $p = 0,025$). В

целом, 29 пациентов получили инфликсимаб с 69% (20/29), демонстрирующими положительный клинический ответ. Коэффициент ремиссии на 6-й неделе составил 21% (6/29). Не было ответа у 31% (9/29) пациентов.

На сегодняшний день, с 2016 года, после утверждения FDA в мировую практику вошел препарат биосимиляра инфликсимаба CT-P13 для использования по аналогичным инфликсимабу показаниям [10,11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В клинике НИИ кардиологии и внутренних болезней с 2012 года наблюдается молодая женщина 1987 года рождения. Из анамнеза: дебют заболевания в 2003 году с клиники диарейного синдрома с примесью крови (до 10 раз в сутки), была обследована в инфекционной больнице, где был выставлен диагноз дизентерии. В 2004 году усугубляются явления гематохезии, кратность стула увеличивается до 15-20 раз в сутки. По результатам обследования был верифицирован язвенный колит. Назначена базисная терапия препаратами месалазина и стероидами. На фоне терапии пациентка отмечала некоторое улучшение состояния, прекратила прием препаратов и за медицинской помощью не обращалась. В 2007 году, после перенесенного стресса, отмечается повторная атака заболевания, повторно назначена та же схема терапии. На препараты месалазина пациентка отмечала различные побочные эффекты (тошнота, рвота), в связи с чем прием последних был нерегулярный. В 2010 году госпитализируется в инфекционную больницу с желтухой. По результатам дообследования в других клиниках: биопсия печени, ангиография сосудов брюшной полости был верифицирован диагноз цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита. В терапии были добавлены препараты урсодезоксихолевой кислоты и преднизолон. Ввиду стойкой тошноты на месалазин, от приема данных препаратов пациентка категорически отказалась. В 2015 году на фоне активности язвенного колита у пациентки появляются язвенные поражения на правой нижней конечности. Пациентка наблюдается по месту жительства с различными диагнозами: ожог, стрептодермия. Назначения местных мазей, антибиотиков и антисептиков не приносят улучшения состояния. В результате дополнительных обследований в НИИ КиВБ: ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей, а также ряда иммунологических тестов и бактериальный посев с язвенной поверхности была верифицирована гангренозная пиодермия как внекишечное проявление. Пациентке была предложена модификация базисной терапии, учитывая формирование гормонорезистентности, высокой активности язвенного колита и наличия сопутствующего поражения печени: аутоиммунного гепатита: добавление к терапии цитостатиков: азатиоприна и анти-ФНО терапии. От назначения анти-ФНО терапии пациентка отказалась. На фоне приема азатиоприна у пациентки появились жалобы в виде зуда, сыпи, судорог, в связи с чем пациентка самостоятельно отменила препарат. Через 6 месяцев пациентка поступает повторно в клинику НИИ КиВБ в тяжелом состоянии с выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции: гипопроteinемия, электролитные нарушения и с клиникой кишечного кровотечения, как одного из осложнений язвенного колита, которое удалось купировать медикаментозно,

без оперативного вмешательства. Консилиумом было принято решение о необходимости старта биологической терапии. Пациентке назначен анти-ФНО агент - биосимиляр инфликсимаба, который зарегистрирован в Республике Казахстан под названием Фламмэгис. Таким образом, с июня 2016 года пациентка получает препараты месалазина в суточной дозе 4 грамма, преднизолон 20 мг (терапия аутоиммунного гепатита) и биологическая терапия биосимиляром инфликсимаба Фламмэгис в дозе 5 мг на кг массы тела по соответствующей схеме (0-2-6 затем каждые 8 недель) внутривенно капельно. Состояние слизистой толстого кишечника, то есть эндоскопическая активность ЯК на момент старта биологической терапии, составила 3 балла по Мейо (рис. 1, 2). На рисунке 3 – состояние кожи (гангренозная пиодермия). Общий индекс активности Мейо составил 12 баллов (высокая активность). Маркеры воспаления на момент инициации биологической терапии следующие: СРБ: 55,9 мг/л, фекальный кальпротектин: 610 мг/кг. Антропометрические характеристики: вес 57 кг, рост 165 см, ИМТ – 20,9 кг/см².

На фоне лечения, по завершению индукционной схемы, на 12-й неделе лечения у пациентки отмечается положительная динамика, как эндоскопической картины состояния слизистой толстого кишечника (рис. 4, 5), так и явлений ГП (рис. 6), что не противоречит литературным данным о регрессии ВКП параллельно улучшению состояния слизистой толстого кишечника [4, 5]. Маркеры воспаления: СРБ – 13,5 мг/л фекальный кальпротектин: 205 мг/кг

На фоне продолжения поддерживающей терапии на 32-й неделе (9 инфузия препарата Фламмэгис) пациентке проводится контрольная илеоколоноскопия с гистологическим исследованием. Инфузии препарата, а также в целом терапия пациентка переносит удовлетворительно. Отмечается положительная динамика как по состоянию слизистой (рис. 7, 8), так и по регрессу проявлений ГП - полная эпителизация язвенного дефекта (рис. 9). На данный момент общий индекс

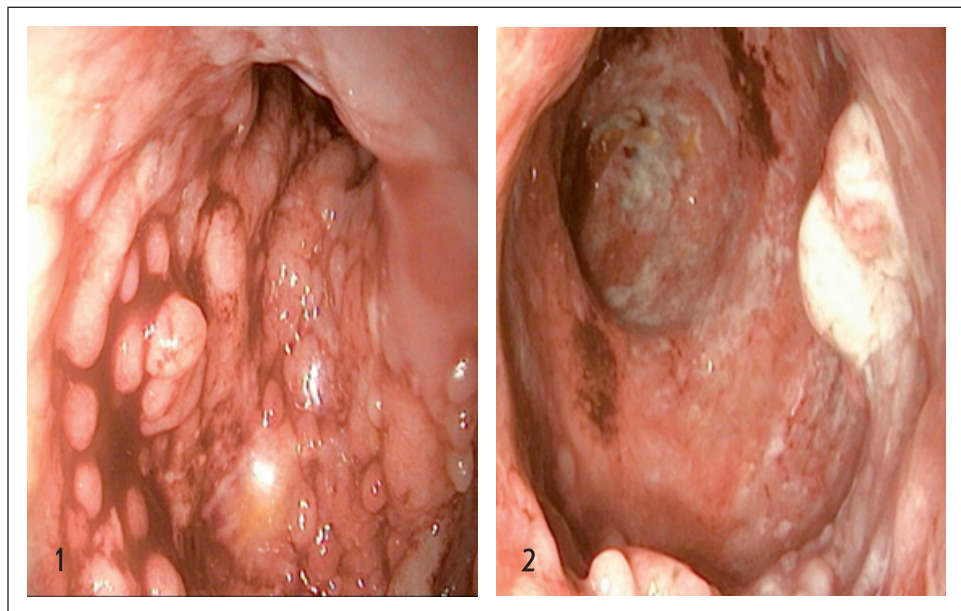
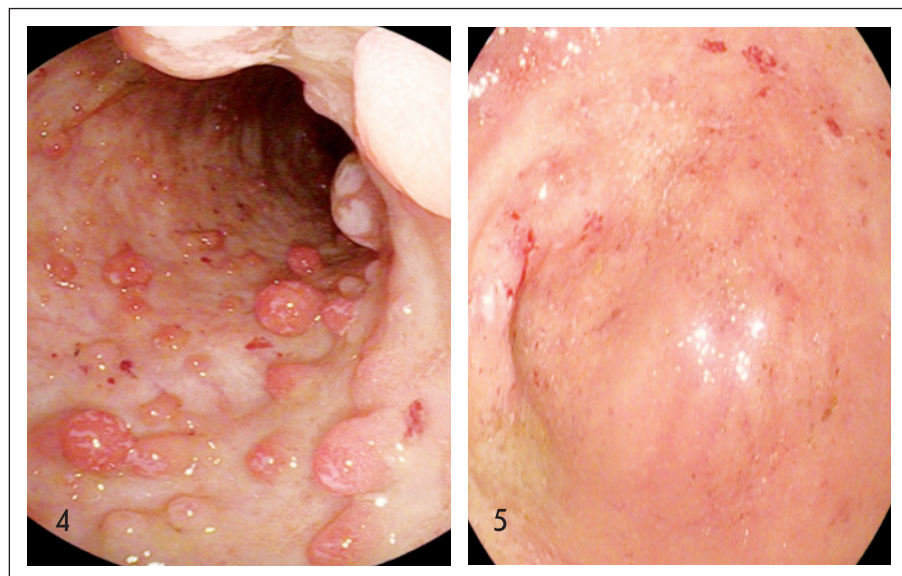


Рисунок 1, 2 – Состояние слизистой толстого кишечника на момент старта биологической терапии



Рисунок 3 – Состояние кожи (гангренозная пиодермия)



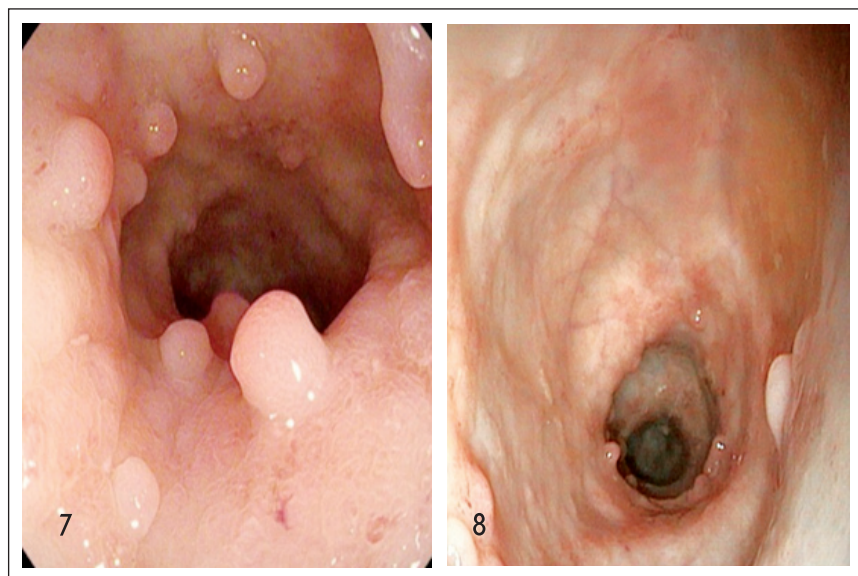
Рисунки 4, 5 – Состояние слизистой толстого кишечника на 12-й неделе лечения



Рисунок 6 - Состояние кожи (ГП) на 12-й неделе лечения

Мейо составляет 5 баллов, при этом состояние слизистой - 1 балл, что свидетельствует о умеренной активности заболевания. Маркеры воспаления: СРБ-2,8 мг/л фекальный кальпротектин: 72 мг/кг антропометрические данные: вес 60 кг, рост 165 см. ИМТ – 22,04 кг/м².

степени активности, индекс Мейо 5 баллов, осложненное кровотечением от 02.06.16 г. Гормонозависимость. Внекишечное проявление: гангренозная пиодермия, эпителизация. Биологическая терапия инфликсимаб – старт от 23.06.16 г., 9-я инфузия от 27.06.17 г. Сопутствующий: Цирроз печени, класс по СТР В (7 баллов), MELD-На 9.9 в исходе аутоиммунного гепатита, минимальной биохимической активности. Хронический тромбоз воротной вены. Гиперспленизм (тромбоцитопения).



Рисунки 7, 8 – Состояние слизистой толстого кишечника на 32-й неделе лечения



Рисунок 9 – Состояние кожи (ГП) на 32-й неделе лечения

Таким образом, на фоне комплексной терапии: препараты месалазина 4 г, стероиды: 20 мг и биологической терапии анти-ФНО агентами (Фламмегис) отмечается улучшение состояние слизистой толстого кишечника с параллельным регрессом внекишечного проявления: ГП, а также улучшение показателей воспаления (снижение уровня фекального кальпротектина и нормализация уровня СРБ). Кроме того, отмечается и прибавка в весе, как одного из показателей улучшения общего состояния и уменьшения проявлений синдрома мальабсорбции.

В настоящее время диагноз звучит следующим образом: Язвенный колит, тотальное поражение (Е3), умеренной степени активности, индекс Мейо 5 баллов, осложненное кровотечением от 02.06.16 г. Гормонозависимость. Внекишечное проявление: гангренозная пиодермия, эпителизация. Биологическая терапия инфликсимаб – старт от 23.06.16 г., 9-я инфузия от 27.06.17 г. Сопутствующий: Цирроз печени, класс по СТР В (7 баллов), MELD-На 9.9 в исходе аутоиммунного гепатита, минимальной биохимической активности. Хронический тромбоз воротной вены. Гиперспленизм (тромбоцитопения).

ВЫВОДЫ

ВЗК – сложная проблема современной гастроэнтерологии, с крайне разнообразной клинической картиной поражения кишечника и большим спектром возможных внекишечных проявлений. Развитие патологии в молодом возрасте, снижение качества жизни пациента и ранняя инвалидизация – факторы, свидетельствующие о высокой социальной значимости патологии. В связи с чем ранняя диагностика, своевременная и адекватная медикаментозная коррекция, основанные на мультидисциплинарном подходе в разрешении указанной проблемы, являются не только актуальным направлением, но и требованием мирового медицинского сообщества по менеджменту данной патологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья опубликована при поддержке Представительства ОАО «Фармацевтический завод ЭГИС».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Andrisani G., Guidi L., Papa A., Potenza A.E., Cervelli D., Armuzzi A. A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with combined approach: Infliximab and surgery // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2013. – No. 7. – P. 421–426

2 Regueiro M., Valentine J., Plevy S., Fleisher M.R., Lichtenstein G.R. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease // *Am J Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 98(8). – P. 1821–1826

3 Nkrumah K.N., Addo H.A., Tachi K. Pyoderma Gangrenosum and Inflammatory Bowel Disease // *Case Reports Ghana Med J*. – 2005. – Vol. 39(4). – P. 144–146

4 Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P.L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease // *Inflamm Bowel Dis*. – 2015. – Vol. 21(8). – P. 1982–1992

5 Danese S., Semeraro S., Papa A., Roberto I., Scaldaferrì F., Fedeli G., Gasbarrini G., Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 11(46). – P. 7227–7236

6 The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2016. – P. 239–254

7 Levine J.S., Burakoff R. MPH Gastroenterol Hepatol (NY) // *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. – 2011. – Vol. 7(4). – P. 235–241

8 Lakatos P.L., Lakatos L., Kiss L.S., Peyrin-Biroulet L., Schoepfer A. Stephan Vavricka Digestion Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease // *Digestion*. – 2012. – Vol. 86 (SUPPL. 1). – P. 28–35. DOI: 10.1159/000341950

9 Urlep D., Mamula P., Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease // *Minerva Gastroenterol Dietol*. – 2005. – Vol. 51(2). – P. 147–163

10 Infliximab biosimilars are safe, effective, and cheap, UK audit shows // *BMJ*. – 2016. – Vol. 354. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5084> (Published 22 September 2016) Cite this as: *BMJ* 2016;354:i5084

11 Keil R. et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis // *Scand J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 51(9). – P. 1062–1068

REFERENCES

1 Andrisani G., Guidi L., Papa A., Potenza AE, Cervelli D, Armuzzi A. A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with combined approach: Infliximab and surgery. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7:421–6

2 Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1821–6

3 Nkrumah KN, Addo HA, Tachi K. Pyoderma Gangrenosum and Inflammatory Bowel Disease. *Case Reports Ghana Med J*. 2005;39(4):144–6

4 Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92

5 Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrì F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227–36

6 The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016:239–54

7 Levine JS, Burakoff R. MPH Gastroenterol Hepatol (NY). *Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease*. 2011;7(4):235–41

8 Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer A, Stephan Vavricka Digestion Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86(Suppl. 1):28–35. DOI: 10.1159/000341950

9 Urlep D, Mamula P, Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005;51(2):147–63

10 Infliximab biosimilars are safe, effective, and cheap, UK audit shows. *BMJ*. 2016;354. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i5084> (Published 22 September 2016) Cite this as: *BMJ* 2016;354:i5084

11 Keil R, et al. Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(9):1062–8