

# Язвенный колит: клинический случай рецидива на фоне биологической терапии

И.Л.Кляритская<sup>✉</sup>, Е.В.Максимова, Е.И.Стилиди

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295006, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

<sup>✉</sup>klira3@yandex.ru

**Цель обзора** – представить вниманию читателей клинический случай язвенного колита (ЯК), при котором развился рецидив заболевания на фоне биологической терапии.

**Основные положения.** Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся ЯК и болезнь Крона, были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. По тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире воспалительные заболевания кишечника занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. В статье представлен клинический случай ЯК, который манифестировал у пациентки в возрасте 30 лет с развитием сначала гормональной зависимости, затем – гормональной резистентности, а впоследствии – рецидива на фоне биологической терапии адалимумабом. В связи с этим планируется перевод больной на другой биологический агент – ведолизумаб. Ведолизумаб представляет собой гуманизированные антитела класса иммуноглобулина G<sub>1</sub> к  $\alpha 4\beta 7$ -интегринам, механизм действия которых приводит к снижению миграции лейкоцитов в ткани кишечника, препятствуя тем самым развитию патологического воспаления.

**Ключевые слова:** язвенный колит, рецидив, биологическая терапия, адалимумаб, ведолизумаб.

**Для цитирования:** Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Стилиди Е.И. Язвенный колит: клинический случай рецидива на фоне биологической терапии. Consilium Medicum. 2019; 17 (8): 62–64. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.62-64

## Case Reports

### Ulcerative colitis: case report of recurrence on the background of biological therapy

I.L.Kliaritskaia<sup>✉</sup>, E.V.Maksimova, E.I.Stilidi

S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295006, Russian Federation, Simferopol, b-r Lenina, d. 5/7

<sup>✉</sup>klira3@yandex.ru

#### Abstract

**Aim of review** – to present our readers a clinical case of ulcerative colitis, in which the recurrence of the disease has developed on the background of biological therapy

**Summary.** Inflammatory bowel disease, which includes ulcerative colitis and Crohn's disease, has been and remains one of the most serious problems in modern gastroenterology. According to severity, frequency of complications and mortality, inflammatory bowel diseases in the world occupy one of leading places in the structure of diseases of the gastrointestinal tract. The article presents a clinical case of ulcerative colitis, which has manifested in a patient aged 30 years with the development at first hormonal dependence, then – hormone resistance, and then – a relapse of disease on the background of biological therapy with adalimumab. In this connection it is planned to appoint the patient another biological agent – vedolizumab. The vedolizumab is anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin humanized class IgG<sub>1</sub> antibodies which suppresses migration of leukocytes in intestinal tissue, interfering thereby with development of pathologic inflammation.

**Key words:** ulcerative colitis, relapse, biological therapy, adalimumab, vedolizumab.

**For citation:** Kliaritskaia I.L., Maksimova E.V., Stilidi E.I. Ulcerative colitis: case report of recurrence on the background of biological therapy. Consilium Medicum. 2019; 17 (8): 62–64. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.8.62-64

Согласно Рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом (ЯК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся ЯК и болезнь Крона (БК), были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии [1]. Несмотря на то что по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Заболеваемость в мире составляет 1–8 на 100 тыс. населения – для БК, 7–12 на 100 тыс. населения – для ЯК [3]. Распространенность для обоих заболеваний составляет 100–200 на 100 тыс. населения (США, Западная Европа, Англия) [3, 4].

Ежегодный прирост заболеваемости достигает 5–20 случаев на 100 тыс. населения и продолжает увеличиваться (приблизительно в 6 раз за последние 40 лет) [5]. Социальную значимость ЯК определяют преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста (пик

заболеваемости приходится на 20–30 лет), а также ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса и, следовательно, частого стационарного лечения.

В Республике Крым с 2015 г. ведется Республиканский реестр больных с ВЗК. На 01.02.2017 в реестре состоят 197 больных в возрасте от 18 до 66 лет: с БК – 36 человек, из них 16 (44%) – с инвалидностью; с ЯК – 161 человек, из них 21 (13%) – с инвалидностью (см. таблицу).

Представляем клинический случай больной Т. 1985 года рождения, у которой заболевание манифестировало после родов в январе 2015 г. жидким стулом до 3 раз в сутки с примесью крови и слизи. При проведении ректороманоскопии амбулаторно по месту жительства был выявлен геморрой. Проктологом были назначены ректальные суппозитории Релиф. Лечение в течение 2 нед – без положительной динамики. Далее, до апреля 2015 г. пациентка больше не обследовалась и не лечилась.

В связи с сохраняющимся жидким стулом с примесью слизи и крови до 3–4 раз в сутки пациентка в апреле 2015 г. поступает в хирургическое отделение по месту жительства. В общем анализе крови: гемоглобин 60 г/л, СОЭ 40–60 мм/ч. Были назначены гемотрансфузии, симптоматическая тера-

Частота инвалидизации среди больных с ВЗК в Республике Крым					
БК			ЯК		
Группа 2	Группа 3	Всего	Группа 2	Группа 3	Всего
6	10	16	9	12	21

пия. В мае 2015 г. для дообследования и лечения пациентку направляют в специализированное гастроэнтерологическое отделение, где при ректороманоскопии выявляют гиперемию и отек слизистой оболочки толстой кишки, точечные эрозии, смазанный сосудистый рисунок, сужение просвета кишки из-за отека. Для уточнения диагноза пациентке проводят видеокOLONOSКОПИЮ, где обнаруживают признаки тотального эрозивного процесса (сливные эрозии) по всей толстой кишке, контактную кровоточивость слизистой, диффузную гиперемию и отек.

Результаты гистологического исследования: хронический высокоактивный колит с наличием крипт-абсцессов и гиперплазией крипт. Диагноз формулируют следующим образом: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, среднетяжелая атака по Truelove–Witts (индекс Мейо – 8 баллов). Больной назначают препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин 4 г/сут в таблетках, месалазин 2 г/сут в клизмах) и антибак-

териальную терапию (Метрогил 1 г внутривенно капельно). Проводимая в течение 2 нед терапия эффекта не дала. К лечению было решено добавить системные стероиды (преднизолон 60 мг) в течение 4 нед и азатиоприн 2 мг/кг. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика: урежение частоты дефекаций, уменьшение выделения крови в кале.

Через 2 мес после окончания лечения системными стероидами (на терапии: 5-аминосалициловая кислота 6 г/сут – 4 г per os, 2 г в свечах, азатиоприн 2 мг/кг) возникает рецидив заболевания. Пациентку снова госпитализируют в специализированное гастроэнтерологическое отделение, где она предъявляет следующие жалобы: жидкий стул до 8–10 раз в сутки с примесью крови и слизи, повышение температуры до 37,8°C, выраженная общая слабость, снижение массы тела на 8 кг за 2 нед.

Объективное обследование. Состояние средней тяжести, сниженного питания (индекс массы тела 18,5 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы бледные, нормальной влажности. Отмечается пастозность голеней. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс 100 уд/мин, ритмичный, артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не вздут, мягкий, слегка болезненный при пальпации по ходу ободочной кишки, больше в левых отделах. Печень, селезенка не увеличены. Общий анализ крови: гемоглобин 66 г/л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/л$ , СОЭ 76 мм/ч, лейкоциты  $12 \times 10^9/л$ , палочкоядерный сдвиг. Биохимический анализ крови: альбумин 26,3 г/л, С-реактивный белок 96 г/л, железо 1,6 г/л, насыщение трансферрина железом 2%. Ректороманоскопия до 18 см: ЯК в стадии выраженной активности. Фиброколоноскопия: ЯК, тотальное поражение, тяжелой степени. Гистологическое исследование биоптатов: изменения характерны для ЯК. Был сформулирован диагноз: ЯК, хроническое рецидивирующее течение, тотальное поражение, тяжелая атака по Truelove–Witts (индекс Мейо – 11 баллов), гормональная зависимость. Железодефицитная анемия.

Больной была назначена следующая терапия: системные стероиды (преднизолон 75 мг/сут парентерально), препараты 5-аминосалициловой кислоты (месалазин 5 г/сут в таблетках, месалазин 2 г/сут в клизмах), азатиоприн 2 мг/кг, Метрогил 1,5 г/сут внутривенно капельно, ципрофлоксацин 400 мг внутривенно капельно, Феринжект 20 мг/кг, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, Контролок 40 мг 2 раза в день, переливание эритроцитарной массы, глюкозо-солевых растворов. Проводимая терапия в течение 7 дней эффекта не дала.

В дополнение к базисной терапии был назначен индукционный курс антицитокиновой терапии препаратом адалимумаб по схеме: 160 мг в 1–2-й день (по 40 мг 2 раза в сутки последовательно в течение 2 дней), через 2 нед (на 15-й день) – 80 мг, еще через 2 нед (29-й день) назначена поддерживающая доза – 40 мг 1 раз в 2 нед.

На рис. 1 представлена слизистая оболочка толстой кишки (нисходящий отдел) до начала терапии адалимумабом (выраженная активность по Schroeder).

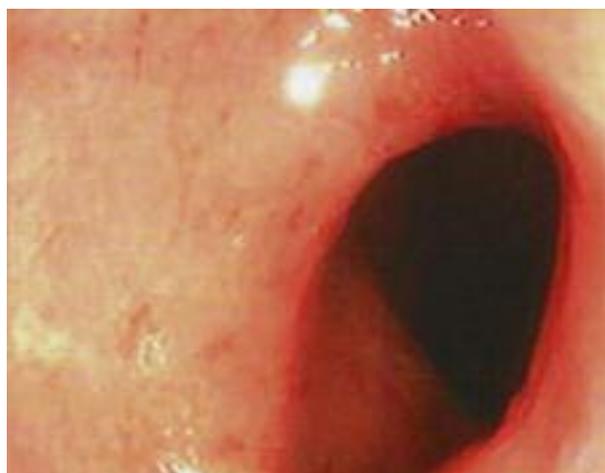
К концу 2-й недели от начала введения адалимумаба отмечалась клиничко-лабораторная ремиссия ЯК: общее состояние больной улучшилось, сократился стул до 3 раз в сутки, уменьшились выделения крови с калом.

В общем анализе крови отмечается увеличение уровня гемоглобина до 113 г/л, исчезновение лейкоцитоза ( $6,1 \times 10^9/л$ ) и палочкоядерного сдвига (палочкоядерные –

Рис. 1. ВидеокOLONOSКОПИЯ пациентки до начала биологической терапии.



Рис. 2. Слизистая оболочка толстой кишки (нисходящий отдел) на фоне терапии адалимумабом.



6%), уменьшение СОЭ до 15 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 74,9 г/л, альбумин 38,9 г/л, холестерин 6,4 ммоль/л, С-реактивный белок 5 мг/л, сывороточное железо 4,3 мкмоль/л, насыщение железом 7%. На видеокколоноскопии через 12 нед от начала терапии введения адалимумаба отмечается выраженная положительная динамика (минимальная активность по Schroeder): гиперемия, единичные эрозии, смазанный сосудистый рисунок, контактная ранимость отсутствует (рис. 2).

Рецидив ЯК возник через 1 год от начала терапии адалимумабом. Во время возникновения рецидива пациентка получила следующую терапию: адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед, азатиоприн 2 мг/кг, месалазин 4 г per os, месалазин 2 г в клизмах. Клиника рецидива была следующей: пациентку беспокоили жидкий стул до 5–7 раз в сутки с примесью крови и слизи, повышение температуры до 37,5°C, выраженная общая слабость. В общем анализе крови: анемия (гемоглобин 86 г/л, эритроциты  $3,9 \times 10^{12}/л$ ), лейкоцитоз (лейкоциты  $11 \times 10^9/л$ ), палочкоядерный сдвиг, ускорение СОЭ до 43 мм/ч. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации при развитии рецидива ЯК на фоне биологической терапии рекомендован перевод на другой биологический агент. Пациентка находилась на стационарном лечении в Государственном научном центре колопроктологии (Москва), где был рекомендован перевод больной на ведолизумаб.

Ведолизумаб представляет собой гуманизированные антитела класса иммуноглобулина G<sub>1</sub> к  $\alpha 4\beta 7$ -интегринам, механизм действия которых приводит к снижению миграции лейкоцитов в ткани кишечника, препятствуя тем самым развитию патологического воспаления [6]. Исследование GEMINI-1 при ЯК продемонстрировало эффективность препарата в индукции ремиссии (клинический ответ у 47,1% больных, клиническая ремиссия у 16,9% и эндоскопическая ремиссия у 40,9% на 6-й неделе) и в поддержании ремиссии (клиническая ремиссия к 52-й неделе при введении препарата каждые 4 нед – 44,8%) [6].

Больной был назначен курс антицитокиновой терапии препаратом ведолизумаб по схеме: 300 мг в виде внутри-

венной инфузии в течение 30 мин, затем в той же дозе через 2 нед и через 6 нед после 1-го введения и далее каждые 8 нед.

К концу 1-го месяца терапии наблюдалась положительная динамика: урежение частоты дефекаций, уменьшение выделения крови в кале, улучшение общего состояния.

Контрольный осмотр гастроэнтерологом был проведен в июле 2017 г.: больная не предъявляла жалоб, стул 2 раза в сутки, кашицеобразный, без патологических примесей. В настоящее время пациентка находится на терапии ведолизумабом, продолжается динамическое наблюдение.

#### Литература/References

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 1: 48–65. / Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Abdulganieva D.I. et dr. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniiu vzroslykh bol'nykh iazvennym kolitom. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 1: 48–65. [in Russian]
2. Стилиди Е.И., Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: обзор рекомендаций ECCO, 2016. Научный руководитель. 2016; 6 (18): 108–20. / Stilidi E.I., Maksimova E.V., Klyaritskaia I.L. Vnekishechnye proiavleniia vospalitel'nykh zabolevanii kishchnika: obzor rekomendatsii ECCO, 2016. Nauchnyi rukovoditel'. 2016; 6 (18): 108–20. [in Russian]
3. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. / Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespetsificheskie vospalitel'nye zabolevaniia kishchnika. M.: Miklosh, 2008. [in Russian]
4. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2012; 6 (10): 965–90.
5. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2001; 36 (1): 2–15.
6. Халиф И.Л., Шапина М.В. Эффективность ведолизумаба при воспалительных заболеваниях кишечника. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (6): 92–100. / Khalif I.L., Shapina M.V. Effektivnost' vedolizumaba pri vospalitel'nykh zabolevaniiax kishchnika. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (6): 92–100. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кляритская Ирина Львовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского», гл. внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Минздрава России. E-mail: klira3@yandex.ru

**Максимова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru

**Стилиди Елена Игоревна** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: aleandreeva1@gmail.com