

Тезисы участников XII Всероссийской научно-практической студенческой конференции «Мазуринские чтения»

От редакции: 2 апреля 2022 г. в РНИМУ им. Н.И. Пирогова состоялась ежегодная XII Всероссийская научно-практическая студенческая конференция памяти заведующего кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета А.В. Мазурина.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СОЧЕТАНИИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ПСОРИАЗА

Абдиева К.Е.¹

Научный руководитель: д.м.н., проф. Алиева Э.И.²

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России

Актуальность. Болезнь Крона (БК) — воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), характеризующееся гранулематозным воспалением слизистой оболочки и глуболежащих слоев с возможным поражением всех отделов пищеварительного тракта — от ротовой полости до ануса. По результатам когортного исследования пациентов с ВЗК установлено, что активная стадия БК ассоциирована с псориазом в 2% случаев. При ВЗК риск развития псориаза увеличивается в 1,5 раза, что доказывает высокую частоту коморбидности данных состояний. Псориаз — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание мультифакториальной этиологии с доминирующим значением генетического фактора, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов.

При обеих болезнях в тяжелой форме используется генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ): анти-TNF- α - и таргетные препараты. TNF- α является ключевым провоспалительным агентом на ранних стадиях цитокинового каскада, что обеспечивает достаточно универсальный механизм действия — активацию Т-клеток с последующей экспрессией интерферона гамма, IL-2, IL-1, IL-12, IL-8. Анти-TNF- α -препараты (инфликсимаб, адалимумаб) блокируют эти эффекты и являются препаратами выбора. Таргетная терапия целенаправленно блокирует такие звенья патогенеза, как IL-12, IL-23 (устекинумаб), IL-17, что позволяет достичь ремиссии в случае неэффективности первичной ГИБТ.

Клинический случай. Пациентка С., 12 лет. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 3060 г, длина тела — 51 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Профилактические прививки по календарю. Семейный анамнез не отягощен.

В августе 2017 г. появились приступообразные боли в животе, больше в правой подвздошной области, с подъемом температуры и многократной рвотой. По экстренным показаниям госпитализирована в НИИМД г. Кишинева с подозрением на острый аппендицит, который не подтвердился на лапароскопии. С целью уточнения диагноза и тактики лечения была переведена в хирургическое отделение, где заподозрена БК.

Впервые обследована в РДКБ г. Москвы в ноябре 2017 г. При эндоскопическом исследовании: множественные глубокие язвенно-эрозивные дефекты, просвет сужен за счет отека слизистой оболочки и увеличения лимфоидных фолликулов до 7–10 мм. При гистологическом исследовании биоптатов: структура слизистой оболочки подвздошной кишки стерта, глубокий язвенный дефект, в слепой и восходящей кишках очаговые крипт-абсцессы, неравномерная лимфоплазмозитарная инфильтрация. При рентгенографии органов ЖКТ: сужение до 3,5 см терминального отдела подвздошной кишки с деформацией рельефа складок, в области баугиниевой заслонки большой дефект наполнения полулунной формы, супрастенотическое расширение кишки до 2 см. На основании проведенного обследования диагностирована БК с поражением терминального отдела подвздошной и толстой кишки минимальной активности. Учитывая возраст ребенка, протяженность поражения, выраженную эндоскопическую активность заболевания, назначена антицитокиновая терапия инфликсимабом 200 мг в/в, а также азатиоприн 50 мг/сут, месалазин 1,5 г/сут.

15.12.2017 выполнено 2-е введение инфликсимаба. За время госпитализации отмечалось 2 приступа интенсивных абдоминальных болей с многократной рвотой. После 3-го введения препарата ГИБТ в январе 2018 г. сохранялся стеноз подвздошной кишки, в связи с чем 12.02.2018 было проведено оперативное лечение в виде лапаротомии с разделением спаек, резекцией илеоцекального угла, наложением тонкоколостокишечного анастомоза. В марте 2018 г. после 4-го введения препарата ГИБТ отмечена клиническая ремиссия БК. Суммарно с декабря 2017 по февраль 2019 г. ребенок получил 11 введений инфликсимаба. На фоне получаемой терапии появились боли в животе, фекальный кальпротектин более 1000 мкг/г, что расценено как потеря первичного ответа на ГИБТ. Пациентка получила курс антибиотикотерапии, местную терапию (пена сальфальк). На фоне непрерывного течения основного заболевания в декабре 2018 г. появились симптомы фурункулеза на годинцах, лечение проводилось амбулаторно (повязка с хлорофиллиптом на ночь) с незначительным эффектом.

При плановой госпитализации в РДКБ в июне 2019 г. при эндоскопическом исследовании выявлены эрозивный

илеит, эрозивный анастомозит, что свидетельствует об ухудшении эндоскопической картины. В связи с недостаточной эффективностью ГИБТ инфликсимабом было принято решение о замене препарата на адалимумаб по схеме 160 мг — 80 мг — 40 мг п/к.

В июле 2019 г. пациентка была консультирована дерматологом из-за поражения кожи лица, ушных раковин, половых органов, ягодич в виде эритемы с инфильтрацией и шелушением, алопеции. Диагностирован вульгарный псориаз. Учитывая тяжесть состояния, дебют псориаза, прогрессирующую форму заболевания, в случае неэффективности ГИБТ адалимумабом было рекомендовано рассмотреть переход на устекинумаб. Интерес представляет тот факт, что дебют тяжелого течения псориаза пришелся на период приема адалимумаба, который используется в терапии данного заболевания.

С июня 2019 по февраль 2020 г. ребенок получил 16 введений адалимумаба, однако стойкая ремиссия не была достигнута. Из-за неэффективности первичной ГИБТ анти-TNF-препаратами и тяжести течения БК в апреле 2020 г. перешли на устекинумаб 90 мг п/к. В межгоспитальный период отмечалась клиническая ремиссия БК и положительная динамика со стороны кожных проявлений, позже — эндоскопическая ремиссия БК и регресс явлений псориаза.

Заключение. Таким образом, в настоящее время пациенты с тяжелым течением сочетанной иммуновоспалительной патологии могут и должны получать ГИБТ. Более того, в случае неэффективности препаратов первой линии — антагонистов TNF- α — необходимо переходить на таргетную терапию, что позволит достичь ремиссии по всем «фронтам».

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Абдулаева А.Р., Попова А.А.

Научный руководитель: к.м.н., доцент Ларина Л.Е.

Кафедра пропедевтики детских болезней ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Актуальность. Бета-талассемия — генетическое заболевание, наследуемое по рецессивному типу, в результате которого отсутствует или снижен синтез бета-глобиновых цепей, входящих в состав гемоглобина А, составляющего почти 97% общего гемоглобина эритроцитов. Это приводит к развитию гемолиза, неэффективному эритропоэзу и гипохромной микроцитарной анемии. Заболеваемость детей бета-талассемией в мире составляет около 1 случая на 100 тыс. населения в год.

Основным методом лечения пациентов с бета-талассемией являются трансфузии донорских эритроцитов в сочетании с хелаторной терапией. Такая поддерживающая терапия не улучшает качество жизни и не излечивает от заболевания.

В настоящее время единственным радикальным методом лечения является процедура аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), но количество гистосовместимых доноров ограничено (таковых можно найти для 25–30% пациентов), а предоперационная подготовка вносит трудности для проведения данной процедуры.

Клинический случай. Мальчик М., 9 лет, из анамнеза известно, что с первого года жизни наблюдается по поводу бета-талассемии в республиканском центре Азербайджана. Диагноз выставлен на основании электрофореза гемоглобинов. Проводилась трансфузионная и хелаторная терапия. В возрасте 3 лет в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнено генетическое исследование, в результате которого обнаружены мутации в гене бета-глобина в гетерозиготном состоянии, также выявлена гемофилия А легкой степени тяжести, не требующая регулярной заместительной терапии VIII фактором свертывания крови.

В июне 2021 г. госпитализировался в Морозовскую ДГКБ с целью проведения предтрансплантационной подготовки — в связи с высокой (1 раз в 2 нед) трансфузионной

зависимостью — препаратами флударабином 1 мг/кг/сут и дексаметазоном 0,5 мг/кг/сут. После проведения курса терапии отмечено развитие глубокой аплазии кроветворения, выполнена трепанобиопсия костного мозга. В пределах исследованного материала признаки миелодиспластического синдрома. HLA-идентичных родственных доноров у пациента нет.

Во время пребывания в стационаре в ходе обследования у ребенка диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с кровотечением. Выполнена гемостатическая (концентратом VIII фактора 120 Ед/кг/сут в течение 2 дней) и гастропротективная терапия.

В ноябре 2021 г. найден HLA-совместимый донор. После режима кондиционирования ребенку проведена операция ТГСК. Послеоперационная терапия включала в себя иммуносупрессивные, цитостатические, антибактериальные, противовирусные, противогрибковые препараты. Дальнейшая тактика предполагает госпитализацию 1 раз в месяц для контроля состояния и лечения.

Во время настоящей госпитализации (январь 2022 г.) отрицательной динамики нет, получает терапию такролимусом 0,12 мг/кг/сут, микофенолата мофетиллом 30 мг/кг/сут, а также азитромицином 10 мг/кг/сут, ацикловиром 12 мг/кг/сут. Самочувствие соответствует тяжести проведенной манипуляции и сопутствующего лечения.

Заключение. Данный пример пациента с тяжелой бета-талассемией и миелодиспластическим синдромом демонстрирует важность своевременного проведения трансплантации костного мозга до развития осложнений — перегрузки органов железом и неэффективного гемопоэза.

Результаты ТГСК сегодня значительно улучшились. Выживаемость после операции составляет 90%. Тем не менее, ТГСК сопряжена со многими рисками, поэтому необходимо продолжать поиск более безопасного метода лечения.