

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического
факультета

**Научно-исследовательская работа на тему:
“Болезнь Крона”**

Работу выполнил:

студент 4 курса, 8 группы,

педиатрического факультета

Лата Александр Александрович

5 

Волгоград 2018г.

Оглавление

Введение	3
Основная часть.....	4
Причины	4
Клиническая картина.....	5
Диагностика.....	8
Лечение	14
Список литературы.....	20

Введение

Случаи болезни описаны повсеместно, однако наиболее часто она встречается в Северной Европе и Северной Америке (всего около 300 000 больных в Северной Америке). Каждый год регистрируются 2—3 новых случая на 1000 человек. Болезнь у большинства больных начинается между 15-м и 35-м годами жизни, но есть и второй пик повышенной заболеваемости — после 60 лет. Люди европеоидной расы болеют наиболее часто по сравнению с африканцами или азиатами. Повышенная частота отмечается у ашкеназских евреев — примерно в 6 раз чаще, чем у других этнических групп. Соотношение мужчины: женщины примерно 1,1—1,8:1 (мужчины чаще). Выявлена генетическая предрасположенность болезни Крона - если родственники прямой линии страдают этим заболеванием, риск развития его возрастает в 10 раз. Если болезнь диагностирована у обоих родителей, заболевание у таких больных возникает ранее 20 лет в половине случаев. Риск развития болезни Крона повышается при курении (практически в 4 раза), а также отмечается связь заболевания с оральной контрацепцией.

Основная часть

Причины

До настоящего времени точная причина болезни Крона остаётся неизвестной. Среди причин называются наследственные или генетические, инфекционные, иммунологические факторы.

- **Генетические факторы:** частое выявление болезни у гомозиготных близнецов и у родных братьев. Примерно в 17 % случаев больные имеют кровных родственников, также страдающих этим заболеванием. Частое сочетание болезни Крона и болезни Бехтерева (анкилозирующий спондилит). Однако прямая связь с каким-либо HLA антигеном (человеческий лейкоцитарный антиген) ещё не найдена. Выявлена повышенная частота мутации гена CARD15 (ген NOD2). Ген CARD15 кодирует белок, содержащий домен активации каспазы (caspase recruitment domain-containing protein 15). Многие генетические варианты CARD15 влияют на аминокислотные последовательности в лейцин-обогащенных повторах или в соседних областях белка. Белок CARD15 благодаря наличию лейцин-обогащённых повторов активизирует ядерный транскрипционный фактор NF-κB. Лейцин-обогащенные повторы также действуют как внутриклеточные рецепторы для компонентов болезнетворных микробов. Обычно выделяют четыре варианта (Arg702Trp, Gly908Arg, ins3020C, IVS8+158), связанных с повышенным риском болезни Крона. Судя по выборкам в европейских популяциях, каждый из этих вариантов встречается не более чем у 5 % населения. Однако к настоящему времени известно не менее 34 вариантов гена. По крайней мере 25 из этих 34 вариантов связаны с болезнью Крона.

- **Инфекционные факторы:** их роль не подтверждена полностью, но введение смывов кишечника лабораторным крысам иногда позволяет вызвать болезнь у последних. Высказывались предположения о вирусной или бактериальной природе (в том числе и о влиянии бактерии MAP

(*Mycobacterium avium paratuberculosis*), но на данный момент они не являются стопроцентно доказанными.

- Иммунологические факторы: системное поражение органов при болезни Крона наталкивает на аутоиммунную природу заболевания. У пациентов обнаруживают патологически высокое число Т-лимфоцитов, антитела к кишечной палочке, белку коровьего молока, липополисахаридам. Из крови больных в периоды обострений выделены иммунные комплексы. Существуют нарушения клеточного и гуморального иммунитета, но скорее всего они носят вторичный характер. Возможный механизм нарушений — это наличие какого-то специфического антигена в просвете кишки/крови больных, приводящего к активации Т-лимфоцитов, клеточных макрофагов, фибробластов — к выработке антител, цитокинов, простагландинов, свободного атомарного кислорода, которые и вызывают различные тканевые повреждения

Клиническая картина

Хронические воспалительные заболевания кишечника могут быть заподозрены при наличии таких признаков, как: • задержка физического развития и пубертата; • рецидивирующая абдоминальная боль; • хроническая диарея (особенно с наличием явной или скрытой крови); • клинические симптомы анемии; • перианальные изменения (часто ошибочно диагностируемые как геморроидальные узлы); а также одновременного наличия необъяснимых другими причинами повышения температуры тела, похудания, кожных проявлений (узловатая эритема и гангренозная пиодермия) и артрита. Данные физикального обследования дополнительно могут выявлять оральные изъязвления, болезненность при пальпации и пальпируемые абдоминальные массы в правых отделах живота. Диагностическая значимость указанных признаков значительно возрастает при скрининговом тестировании стула на наличие скрытой крови и обнаружение в нем большого количества лейкоцитов. Дополнительные

лабораторные находки могут включать увеличение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, признаки анемии, увеличение уровня С-реактивного белка и гипоальбуминемию. Однако нормальные показатели указанных тестов не позволяют исключить болезнь Крона. Так, в исследовании D.R. Mack et al. [8] тестирование 500 детей с впервые диагностированными хроническими воспалительными заболеваниями кишечника показало нормальные значения вышеперечисленных лабораторных показателей у 22% детей с болезнью Крона. В последние годы в клиническую практику был внедрен ряд серологических тестов, помогающих как при скрининговой диагностике воспалительных заболеваний кишечника, так и при дифференциальной диагностике болезни Крона и НЯК. ASC-антитела (antisaccharomyces cerevisiae antibody) выявляются у 40–80% пациентов с болезнью Крона с поражением терминальных отделов подвздошной кишки и редко обнаруживаются при НЯК. Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA) обнаруживаются у 60–80% пациентов с НЯК и только в 10–27% при болезни Крона, причем значительно чаще при варианте болезни с поражением толстого кишечника. К сожалению, эти тесты пока обладают субоптимальной чувствительностью, что препятствует их рутинному использованию.

Симптомы Болезни Крона сильно различаются, но в основном включают хроническую диарею >6 недель, боли в животе и/или снижение массы тела. Также характерны такие общие симптомы как утомляемость, отсутствие аппетита и лихорадка. Не существует единого параметра, по которому безоговорочно можно судить о наличии или отсутствии заболевания.

Клиническая картина очень разнообразна и во многом зависит от локализации, тяжести, продолжительности и наличия рецидивов болезни:

Общие симптомы: слабость, усталость, повышение температуры, часто волнообразного характера.

«Кишечные» симптомы: боль в животе, часто симулирующая острый аппендицит, диарея, анорексия, тошнота, рвота, вздутие кишечника, потеря веса.

Проявления свищевой формы болезни Крона: Длительно не заживающие анальные трещины, свищи прямой кишки (постановке диагноза могут предшествовать многочисленные операции на промежности).

Потеря веса наблюдается у значительного количества больных и обусловлена сначала анорексией и усилением боли после приёма пищи, а в запущенных случаях и синдромом нарушения всасывания в кишечнике, развивающемся как после хирургических вмешательств, так и в результате протяженности процесса.

Нарушается всасывание жиров, белков, углеводов и витаминов (В12 и А, D). У больных с протяженным или множественным поражением, со свищами между тонким и толстым кишечником развивается выраженная стеаторея. У больных с локализацией процесса в илеоцекальном углу заболевание может начаться с высокой температуры, боли в правой подвздошной области, появления там же пальпируемой массы, что может вести к ложному диагнозу аппендицита и неоправданной операции.

Клиническое исследование при первом обращении не очень информативно, единичные находки — афтозный стоматит, чувствительность и пальпируемая масса в правой подвздошной области, свищи и абсцессы в области заднепроходного отверстия. Гораздо больший интерес представляют внекишечные проявления, многочисленные и разнообразные.

Частота жалоб/симптомов в %	
Боль в животе	87%
Диарея	66%
Потеря веса	55%
Потеря аппетита (анорексия)	37%
Повышение температуры	36%
Рвота	35%
Усталость	32%
Тошнота	30%
Острый живот	25%

Внекишечные проявления

При болезни Крона в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы с развитием:

- Глаза: — конъюнктивит, кератит, увеит
- Полость рта: — афтозный стоматит
- Суставы — моноартрит, анкилозирующий спондилит
- Кожа — Узловая эритема, ангиит, гангренозная пиодермия
- Печень-желчевыводящие пути — Жировая дистрофия печени, склерозирующий холангит, холелитиаз, цирроз, холангиокарцинома.
- Почки — нефролитиаз, пиелонефрит, цистит, гидронефроз, амилоидоз почек

Диагностика

Диагностический подход при болезни Крона обычно включает 5 шагов:

1. Клиническое предположение на основании данных анамнеза, физикального осмотра и скрининговых лабораторных данных.
2. Скрининговое исключение заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.
3. Объективное подтверждение наличия хронического воспалительного поражения ЖКТ с выявлением локализации преимущественного поражения.
4. Дифференциальный диагноз болезни Крона и НЯК.
5. Идентификация внекишечных проявлений болезни. Первые 2 шага вполне могут быть выполнены врачами первичного звена, тогда как последующие 3 шага, как правило, выполняются в специализированных отделениях.

- Кровь — характерны: анемия (как правило, смешанного генеза: анемия хронических заболеваний с дефицитом железа), лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ и повышение С-реактивного белка. Возможно снижение железа, сывороточного ферритина, витамина В12 (в случае поражения проксимальных отделов кишечника и желудка), диспротеинемия с гипоальбуминемией (как результат нарушения всасывания в кишечнике). В

иммунограмме: часто — повышение гипергаммаглобулинемия (IgG), иногда отмечается селективный дефицит IgA.

- Определение ASCA (антител к *Saccharomyces cerevisiae*), для диагностически в сложных случаях помогает подтвердить, может служить дополнительным серологическим маркером в диагностике болезни Крона;

- Анализы кала — с целью исключения инфекционной причины энтерита и колита. Включают бактериологические тесты на определения шигел, сальмонел, иерсиний, кампилобактера, клостридий (*Cl. Difficile*), туберкулезной палочки, дизентерийной амебы, различных гельминтов и паразитов.

- В последнее время в Европе и в ряде городов России в качестве высокочувствительного и специфического показателя применяется определение уровня кальпротектина в кале. Кальпротектин — белок, продуцируемый нейтрофилами слизистой оболочки кишечника. Его уровень повышен при болезни Крона и язвенном колите, кроме того этот показатель повышен при инфекционных поражениях кишечника, онкологических заболеваниях. Высокий уровень кальпротектина отражает активность воспаления в слизистой оболочке кишечника, а также является предиктором близкого обострения у пациентов с болезнью Крона в фазе ремиссии. Редко при наличии активности болезни Крона уровень кальпротектина остается нормальным. По всей видимости, это связано с преимущественным поражением подслизистой и/или мышечной оболочки кишки, где нет нейтрофилов, продуцирующих кальпротектин.

- Проведение посевов крови и кала обязательно в случае септических состояний

- Колоноскопия и эндоскопия с биопсией подтверждают диагноз гистологически. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики болезни Крона является проведение илеоколоноскопии (то есть осмотра всей толстой кишки и терминального, конечного, отдела подвздошной кишки), поскольку это заболевание поражает не только

толстую кишку, но и вышележащие отделы. Обязательным условием является забор множественных биоптатов из всех отделов толстой кишки (не менее 2-х) и подвздошной кишки (как пораженных, так и интактных) с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Важным является запись исследования на дисковый носитель, что в дальнейшем является своеобразным «вещественным доказательством» при наличии спорного диагноза. Наличие видеозаписи позволяет не проводить повторное исследование пациенту без необходимости. Особо следует отметить необходимость проведения илеоколоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов до начала лечения (если это позволяет состояние пациента), чтобы не «смазать» эндоскопическую и морфологическую картину. Значимым прогрессом в диагностике болезни Крона тонкой кишки является использование эндокапсулы, что позволяет осмотреть тонкую кишку, однако при этом отсутствует возможность забора биоптата.

- Видеокапсульная эндоскопия (при подозрении на болезнь Крона тонкой кишки с поражением тощей кишки);
- Обзорная рентгенограмма брюшной полости — при токсическом растяжении покажет вздутие петель кишок, большое количество воздуха в их просвете.
- Рентгенологическое исследование кишечника с контрастным веществом (барием, гастрографин) помогает выявить асимметричные участки слизистой, места сужений и вздутий, глубокие язвы
- Компьютерная томография и УЗИ полезны в случае когда имеются внутрибрюшинные абсцессы, пальпируемая масса, увеличение лимфатических узлов брыжейки
- Магнитно-резонансная томография кишечника с гидроконтрастированием (гидро-МРТ кишечника) — довольно широко используемый за рубежом метод оценки состояния тонкой и толстой кишок в России пока мало известен. Позволяет оценить протяженности поражения кишечника, наличие свищей и стриктур, увеличенных лимфоузлов. За счет

накопления контраста в воспаленном сегменте кишки имеется возможность оценить локализацию воспаления в стенке кишки (слизистая оболочка или более наружные слои), а также дифференцировать «холодную» стриктуру (истинную) от воспалительной (сужение просвета на фоне отека стенки кишки).

- Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ЖКТ: Саркоидные гранулемы — патогномоничный микроморфологический признак БК, но обнаруживаются всего в 9 % случаев при выполнении биопсии из слизистой оболочки ЖКТ

На основании комплекса клинических (наличие болей в животе; характер стула, его частота, консистенция; масса тела и рост; наличие параректальных и внекишечных проявлений) и лабораторных (уровень гематокрита, СОЭ и альбумина в крови) рассчитывается индекс активности болезни Крона: CDAI (или PCDAI у детей), который полезно использовать для определения степени тяжести заболевания и выбора адекватной терапии.

Дифференциальный диагноз болезни Крона с болезнями

Инфекционной природы	Неинфекционной природы
Сальмонеллёз	Аппендицит
Шигеллёз	Ишемический колит
Колит вызванный E.coli	Радиационный колит и энтерит
Туберкулёз с поражением кишечника	Мезентериит
Псевдомембранозный колит	Лимфома кишечника
Амёбиаз	Ангиит
Гоноррейный проктит	
Хламидийный проктит	

Исключение заболеваний, имеющих сходную клиническую картину как известно, рецидивирующая абдоминальная боль — одна из наиболее часто встречающихся жалоб в педиатрической практике, в большинстве случаев являющаяся проявлением функциональных заболеваний ЖКТ,

напри\$ мер, синдрома раздраженного кишечника. Проводя лекцию дифференциальной диагностики болезни Крона с функциональными заболеваниями ЖКТ, педиатру необходимо помнить о «симптомах тревоги», требующих расширенных диагностических мероприятиях для детей с наличием рецидивирующих абдоминальных болей:

- необычная выраженность симптомов или прогрессирующее течение болезни;
- персистирующая боль в правом верхнем и правом нижнем квадрантах живота;
- дисфагия;
- частая персистирующая рвота;
- ночная диарея;
- абдоминальная боль, заставляющая ребенка просыпаться;
- немотивированное повышение температуры тела;
- немотивированное похудание;
- задержка физического развития, пубертата;
- гепатоспленомегалия, лимфаденопатия;
- симптомы артрита;
- изменения в общем анализе крови (анемия, увеличение СОЭ, лейкоцитоз);
- примесь крови в кале, положительные тесты на скрытую кровь;
- периректальные заболевания;
- семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), целиакии, язвенной болезни.

Особенно важным является оценка физического развития и признаков пубертата, поскольку у 50% детей и подростков первые проявления болезни включают исключительно задержку темпов роста и пубертата, задолго до появления каких либо интестинальных проявлений. Основными заболеваниями, с которыми необходимо проводить скрининговую дифференциальную диагностику у пациентов с предполагаемым

воспалительным заболеванием кишечника, проявляющимся подострой и хронической диареей, являются кишечные инфекции и целиакия. Диагностике может помочь бактериологический посев кала с попыткой выделения культур бактерий родов *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *C. difficile*, *E. coli* (0157:H7), а также микроскопическое выявление амебной инфекции. При подозрении на антибиотик-ассоциированную диарею помочь может определение в кале токсина *Clostridium difficile*. Некоторым образом может помочь проведение серологических тестов на целиакию. У пациентов с наличием явной или скрытой крови в стуле и минимальными признаками, позволяющими думать о воспалительном процессе в кишечнике, должны быть соответствующим образом исключены полипы кишечника, дивертикул Меккеля, анальные фистулы и геморрой. В то же время, нужно отметить, что редко встречающийся в детско-подростковом возрасте геморрой, иногда ошибочно диагностируется при наличии классических перианальных изменений, характерных для болезни Крона. Необходимо помнить, что геморрагический васкулит также может проявляться общевоспалительными симптомами, абдоминальными болями и наличием крови в стуле. Для пациентов, у которых доминирующими симптомами являются правосторонние абдоминальные боли и/или пальпируемые абдоминальные массы, исключению должны подлежать редко встречающиеся туберкулез и лимфома кишечника. У девочек в этом случае должны быть исключены гинекологические причины указанных симптомов («chronic pelvic pain syndrome»). Объективное подтверждение наличия хронического воспалительного поражения ЖКТ желательно проводить в специализированных отделениях с использованием контрастной рентгенографии тонкого и толстого кишечника, колоноскопии с биопсией («золотой стандарт»), видеокапсульной эндоскопии, фиброгастродуоденоскопии. Детям и подросткам с доминирующими в клинической картине задержкой роста и пубертата (при исключении

семейных форм) в первую очередь рекомендуется проведение контрастной рентгенографии тонкого и толстого кишечника. Классическими рентгенографическими признаками болезни Крона являются: прерывистый характер поражения с вовлечением в процесс тонкого кишечника, наличие изъязвлений и узловатости слизистой, стриктуры в области подвздошной и слепой кишок, кишечная обструкция и фистулы. Пациентам с диареей и наличием крови в стуле и в случае выраженных лабораторных изменений (при исключенных инфекционных причинах) в первую очередь рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией. При проведении колоноскопии эндоскопист должен попытаться обследовать также и терминальный отдел подвздошной кишки и забрать биоптаты из него и каждого отдела толстого кишечника. Эндоскопическими признаками, характерными для болезни Крона, являются прерывистый характер мелкоузловатого (по типу «булыжной мостовой») поражения слизистой оболочки с наличием неизмененных ее участков, малые афтозные язвочки, линейный характер изъязвления, относительное снижение степени воспаления по направлению к прямой кишке, изъязвление и сужение илеоцекальных клапанов, кишечные фистулы и стриктуры. Гистологические находки, позволяющие разграничить острый колит от хронического включают в себя нарушение архитектуры крипт, базальный лимфоцитоз и Paneth's метаплазию. Характерными гистологическими признаками болезни Крона являются неказеозные гранулемы, несмежные с разрушенными криптами и трансмуральные лимфоидные агрегаты.

Лечение

Тактика терапии Ориентировочная тактика стартовой медикаментозной терапии в зависимости от локализации и тяжести клинических проявлений при болезни Крона представлена ниже (см. также рис. 1 и 2): Легкое течение:

- сульфасалазин при поражении толстого кишечника с наличием или без поражения тонкого кишечника либо месалазин при илеоцекальной локализации или правостороннем колите;
- будесонид при илеоцекальной локализации или правостороннем колите;
- метронидазол при дистальном (тотальном) колите. Среднетяжелое течение:
- преднизолон per os 7–28 дней с последующим снижением (5–10 мг/нед при суточной дозе > 20 мг, 2,5–5 мг/нед при суточной дозе < 20 мг);
- при стероидорезистентности или стероидозависимости: азатиоприн либо метотрексат;
- при неэффективности азатиоприна и метотрексата рассмотреть возможность использования инфликсимаба или адалимумаба. При фульминантной болезни Крона и высокой его активности, несмотря на пероральное использование стероидов (сохранение лихорадки, диареи, кахексии и др.) и/или наличии кишечных осложнений (обструкция, абсцессы) при отсутствии признаков инфекции, необходимо рассмотреть необходимость внутривенного введения стероидов (постоянная или разделенная на 2 введения инфузия), раннего введения в схему терапии антагонистов ФНО и хирургического лечения.

Лечение неосложнённой болезни Крона проводится фармацевтическими препаратами.

Применяются следующие лекарственные препараты:

- салицилаты (препараты 5-ASA) — сульфасалазин, месалазин. Существуют как пероральные, так и топические (для местного применения (ректальная пена и суспензия, суппозитории)) формы. В отличие от язвенного колита обладают низкой эффективностью могут быть рекомендованы к использованию в качестве монотерапии при легких формах с минимальной активностью заболевания^[2]
- топические гормоны — будесонид. Рекомендуются при низкой/умеренной активности болезни Крона с изолированным поражением илеоцекальной области.

- глюкокортикоиды — преднизолон, метилпреднизолон.

Используются для индукции, но для поддерживающего лечения болезни Крона. Длительное применение глюкокортистероидов влечет развитие гормонозависимости, синдрома экзогенного гиперкортицизма, в отличие от генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в меньшей степени влияет на эндоскопическую активность заболевания (не вызывает заживления слизистой оболочки).

- иммунодепрессанты — азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин. Используются в качестве поддерживающей терапии. Не подходят для индукции ремиссии в качестве монотерапии.

- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). На настоящий момент в клинической практике широко используются моноклональные химерные или человеческие антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) — инфликсимаб и адалимумаб. Применяются также и другие ГИБП: голимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол. Перспективным к использованию считаются блокаторы интегриновых рецепторов: Vedolizumab.

- лечение антибиотиками: цiproфлоксацин, метронидазол и новый антибиотик местного действия — рифаксимин;

Перспективные и альтернативные методы лечения:

- лечение пробиотиками (фекальная трансплантация живых донорских бактерий);

- гипербарические камеры (лечение кислородом);

- в тяжелых случаях трансплантация кишечника от донора.

- плазмофарез и плазмасорбцию. Сорбенты

- Ферменты

- конъюгированная линолевая кислота

- лечение аутологичными (собственными) стволовыми клетками (США, Англия, Испания и т. д.);

- лечение марихуаной. Активно испытывают препарат Налтрексон для лечения ВЗК (США);
- активно испытывают препарат TSO (яйца свиных глистов, DR FALK, Германия, США, Австрия, Швейцария);
- лечение стволовыми клетками (препарат полихром, США);
- нанотехнологии (препараты в минимальных количествах, то есть точечное действие);
- вакцины от ВЗК;
- секвенирование ДНК;
- генно модифицированные бактерии для лечения ВЗК.

При наличии свищей, абсцессов, высеве патологической флоры из содержимого кишечника могут применяться антибиотики широкого спектра действия и обязательно метронидазол, клотримазол.

Следует отметить, что лечение болезни Крона в настоящее время наиболее правильно проводить, опираясь на Европейский консенсус по лечению болезни Крона. Консенсус основан на доказательной медицине.

Хирургическое лечение показано при осложнениях, перечисленных в секции «Хирургические осложнения». Оно не приводит к окончательному выздоровлению и направлено исключительно на устранение осложнений

Новый метод патогенетического лечения болезни Крона. К таким методам относится терапия биологическими агентами, основным принципом которой является селективное воздействие на определенное звено в патогенетической цепи (цитокины, их рецепторы, CD-молекулы, ко-стимулирующие молекулы и т. д.). Генно-инженерные биологические препараты включают селективные ингибиторы медиаторов болезней, рекомбинантные белки, подавляющие продукцию ростовых факторов, противовоспалительные цитокины. Несмотря на большой спектр биологических препаратов, наиболее эффективными при лечении БК являются антитела к ФНО (инфликсимаб [ИНФ], адалимумаб). Из них только инфликсимаб разрешен к применению у детей с болезнью Крона.

Инфликсимаб представляет собой химерные моно-клональные антитела к ФНО. Он содержит 25% мышинового белка и 75% человеческого иммуноглобулина G1. Считается, что препарат нейтрализует эффекты растворимой и мембраносвязанной фракций ФНО. Это может сопровождаться также и лизисом клеток, продуцирующих цитокины. Инфликсимаб потенцирует апоптоз активированных Т лимфоцитов путем активации синтеза белка Vcl-2. Кроме этого, не исключено, что препарат опосредованно влияет на продукцию цитокинов Т лимфоцитами хелперами 1 (Th1), ИЛ 2 и интерферона; снижает сывороточные уровни ИЛ 6, белков острой фазы воспаления, в т. ч. и С-реактивного белка (СРБ); подавляет продукцию ИЛ 1. Инфликсимаб также регулирует повышенную проницаемость кишечного барьера у пациентов с болезнью Крона. Впервые инфликсимаб был применен в 1993 г. для лечения БК у 12-летней девочки, резистентной ко всем видам терапии. На фоне лечения препаратом при проведении контрольной колоноскопии отмечалось полное заживление слизистой оболочки (СО). Результаты первого плацебоконтролируемого двойного слепого рандомизированного исследования эффективности ИНФ при тяжелой форме болезни Крона были опубликованы в 1997 г. Действие препарата проявлялось в первые 2 нед после инфузии, а клинический ответ через 4 нед после одной инфузии составил 82%, что достоверно превосходило результаты в группе плацебо. В 1998 г. были опубликованы первые данные многоцентрового двойного слепого исследования, в котором 21 ребенку с высокой степенью активности БК однократно проводилась инфузия инфликсимаба в различных дозировках, что привело к развитию ремиссии у 38% детей. Большое проспективное исследование было проведено в Филадельфии в 2002 г. В него вошли 82 ребенка, средний возраст которых составил 15 лет. Дети получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг, среднее число инфузий составило $5,3 \pm 4,6$ /чел. Клинический ответ на лечение инфликсимабом наблюдался у 78,8% детей. Через 12 нед от начала терапии полностью отменить ГК удалось у 19 из 40 пациентов. В 2002 г.

опубликованы данные мультицентрового (55 центров) двойного слепого исследования эффективности ИНФ при болезни Крона у взрослых (ACCENT 1). В данное исследование было включено 580 взрослых больных с активной болезнью Крона. После однократного введения инфликсимаба пациенты были разделены две группы: в 1 группе проводились инфузии инфликсимаба в дозе 5 или 10 мг/кг на 2-й, 6-й нед и далее каждые 2 мес. Пациенты 2-й группы получали плацебо по той же схеме, что и больные 1 группы. По результатам исследования показано, что у пациентов, лечившихся инфликсимабом, длительно сохранялся ответ на терапию, при этом у них в 3 раза чаще удавалось отменить преднизолон для перорального приема (29 против 9%). Это исследование показало, что 3-разовое введение инфликсимаба по схеме 0, 2, 6 нед более эффективно и позволило в большем проценте случаев добиться ремиссии, чем при однократной инфузии препарата. Дальнейшие исследования показали эффективность терапии ИНФ у больных со свищевой формой болезни Крона. В исследование ACCENT 2 были включены 306 пациентов, доза ИНФ составила 5 мг/кг, инфузии проводились по тройной схеме (0, 2, 6 нед). Эффективность лечения составила 69% (195 больных). Закрытие свищевых ходов отмечалось у 50% пациентов.

Список литературы

1. Научноисследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. Лекция Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии С.Ю. Терещенко 2009 г. с 3-7.
2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Эффективность применения инфликсимаба в терапии болезни Крона у детей, Е.Г. Цимбалова¹, А.С. Потапов, М.М. Венедиктова, А.А. Шавров 2012 г. с 2-8.
3. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит, М.: ГЭОТАР-МЕД, 2010
4. Григорьева Г. А., Мешалкина Н. Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2011.
5. Григорьева Г. А., Мешалкина Н. Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2010.
6. Григорьева Г. А., Мешалкина Н. Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2008.
7. англ. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, McGraw-Hill, Health Professions Division*
8. англ. *The National Medical Series for Independent Study, Allen R. Myers, M.D. Harwal Publishing*
9. Беялов Ф.И. Внутренние болезни 2014.

Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета __8__ группы

Лата Александр Александрович

(по результатам прохождения производственной клинической практики
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)

Представленная научно-исследовательская работа полностью соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Исследуемая проблема имеет высокую актуальность, а также большую теоретическую и практическую значимость.

Содержание работы отражает хорошее умение и навыки поиска информации, обобщения и анализа полученного материала, формулирования выводов студентом. Работа структурна, все части логически связаны между собой и соответствуют теме НИР.

В целом работа выполнена на высоком уровне и заслуживает оценки «отлично» (5).



(подпись)