

УДК 616.34-002-053.2-085.276

Топические стероиды как альтернатива системной гормональной терапии в лечении воспалительных заболеваний кишечника в педиатрической практике

Э.Н. Федулова, О.В. Шумилова, О.В. Федорова, О.А. Тутина, Г.В. Медянцева
(ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии» Миниздравсоцразвития Российской Федерации)

Topical steroids as alternative to systemic hormonal treatment for inflammatory bowel diseases in pediatric practice

E.N. Fedulova, O.V. Shumilova, O.V. Fedorova, O.A. Tutina, G.V. Medyantseva

Цель обзора. Продемонстрировать опыт применения топических стероидов (Буденофалька®) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с гормонозависимым течением и выраженными побочными эффектами на фоне системных глюкокортикостероидов (ГКС).

Основные положения. Этиопатогенез ВЗК представляет собой каскад самоподдерживающихся патофизиологических реакций: адаптационно-микроциркуляторных, гипоксическо-метаболических, аутоиммунного воспаления и дисбиотических нарушений, развивающихся на фоне генетических особенностей организма под влиянием неблагоприятных воздействий факторов внешней среды.

Основное место в лечении ВЗК занимает противовоспалительная терапия, направленная на разрыв «порочного круга» воспалительных реакций.

The aim of review. To share experience of application of topical steroids (Budenofalk®) in children with hormone – dependent *inflammatory bowel diseases* (IBD) and severe side effects on a background of *systemic corticosteroids* (CS).

Original positions. Etiopathogenesis of IBD represents the cascade of self-maintaining pathophysiological reactions: adaptive microcirculatory, hypoxic-metabolic, autoimmune inflammatory and dysbiotic disorders emerging on a background of genetic features of the body under the effect of unfavorable environmental factors [5].

Anti-inflammatory treatment aimed to destruction of «vicious circle» of inflammatory responses occupies the main place in the treatment of IBD.

CS are agents of choice of the second line. Prescription of CS is indicated at high severity of dis-

Федулова Эльвира Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом «Клиника патологии толстой кишки» ФГУ НИИ ДГ Министерства здравоохранения и социального развития России. Контактная информация для переписки: fedulova04@mail.ru, fedulova08@gmail.com, 2gastro_nn@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Шумилова Ольга Владимировна — врач-педиатр отделения патологии детей младшего возраста и заболеваний толстой кишки ФГУ НИИ ДГ Министерства здравоохранения и социального развития России. Контактная информация для переписки: shumilov@hotmail.ru, 2gastro_nn@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Федорова Ольга Всеволодовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки» ФГУ НИИ ДГ Министерства здравоохранения и социального развития России. Контактная информация для переписки: olgafedorva@mail.ru, olgafedorva@gmail.com, 2gastro_nn@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Тутин Анастасия Анатольевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела «Клиника патологии толстой кишки» ФГУ НИИ ДГ Министерства здравоохранения и социального развития России. Контактная информация для переписки: tutina_oa@mail.ru, 2gastro_nn@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Медянцева Галина Валерьевна — врач-педиатр отделения патологии детей младшего возраста и заболеваний толстой кишки ФГУ НИИ ДГ Министерства здравоохранения и социального развития России. Контактная информация для переписки: MedGV@mail.ru, 2gastro_nn@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

ГКС являются препаратами выбора второй линии. Их назначение показано при тяжелом течении болезни, активных внекишечных проявлениях, отсутствии лечебного эффекта от препаратов 5-аминосалициловой кислоты либо при выраженных побочных эффектах от них. В то же время применение ГКС сопряжено с высоким риском развития побочных реакций и осложнений, обусловленных их системным воздействием, и опасности гормональной зависимости.

Введение в терапию ВЗК топических стероидов (Буденофальк®) в ряде случаев позволяет разрешить эти проблемы.

Опыт применения топических стероидов в лечении ВЗК в педиатрии весьма ограничен.

На базе *Нижегородского научно-исследовательского института детской гастроэнтерологии* (НИИ ДГ) Буденофальк® применялся у 5 пациентов с ВЗК, с выраженным кушингоидным синдромом на фоне приема системных ГКС и/или с гормонозависимым течением заболевания с целью преодоления гормонозависимости и снижения стероидных побочных эффектов.

В статье приводится описание клинического случая успешного применения будесонида в соответствии с поставленными задачами.

Заключение. Буденофальк® может быть препаратом выбора у больных с ВЗК при гормонозависимости, а также при высоком риске осложнений и развитии выраженных побочных эффектов от системных ГКС.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, дети, системные глюкокортикостероиды, кушингоидный синдром, гормонозависимое течение, топические стероиды, будесонид.

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 тыс. 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 тыс. 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 г., в следующие десятилетия прогнозируется «эпидемия» ВЗК в странах Азии, Восточной Европы, в том числе в России и на Украине [2].

ease, active extraintestinal manifestations, absence of response to 5-aminosalicylic acid or dangerous side effects. At the same time CS application is associated to high risk of side effects and complications caused by their systemic action, and hormone-dependence.

Introduction of topical steroids (Budenofalk®) to IBD treatment in some cases allows to resolve these problems.

Experience of topical steroids application in the treatment of IBD in pediatrics is rather limited.

On the basis of the Nizhny Novgorod scientific research institute of pediatric gastroenterology Budenofalk® was applied in 5 cases of IBD with severe cushingoid syndrome on a background of systemic CS and/or hormone-dependent course of disease to overcome dependency for CS and decrease of steroid-related side effects.

The article presents description of clinical case of successful application of budesonide according to determined goal.

Conclusion. Budenofalk® can be a drug of choice in patients with hormone-dependent IBD, and at high risk of complications and severe side effects of systemic CS.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, children, systemic glucocorticosteroids, cushingoid syndrome, hormone-dependent course, topical steroids, budesonide.

При всем разнообразии теорий этиология ВЗК остается неизвестной, тогда как в патогенезе этих заболеваний большинством исследователей одним из ключевых факторов рассматривается срыв иммунологической толерантности к кишечным антигенам. В результате утрачивается иммунологический контроль над процессом прогрессирующего воспаления в кишечнике [1].

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 данным литературы, 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 дли-

тельном отсутствии лечебного эффекта от препаратов 5-АСК либо при их непереносимости, а также при активных внекишечных проявлениях [5].

В физиологическом состоянии эндогенные глюкокортикоиды 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 I κ B α — ингибитора ключевого фактора транскрипции NF κ B, благодаря чему подавляется образование *специфических транспортных РНК* (тРНК) и укорачивается период их полураспада. Поскольку тРНК отвечают за регуляцию синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов — TNF- α , IFN- γ , 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 [17].

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.

Кроме того, ГКС активируют процессы фосфорилирования, облегчают вход кальция внутрь клеток, что является одним из механизмов их влияния 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 средствам с наиболее высокой аффинностью относится будесонид. Топическая активность, т. е. 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 ряда нежелательных побочных проявлений: лунообразное лицо, стрии, угревая сыпь, гипертрихоз, повышение артериального давления, гипергликемия, остеопороз и пр. 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, т. е. 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 создают 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 проводимой терапии.

В лечении ВЗК топические стероиды, в частности Буденофальк®, стали применять относительно недавно, но по данным мирового клинического опыта последний 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 эудрагит S. В связи с малым размером микрогранулы проходят через привратник независимо от фазы пищеварения и достигают терминального отдела подвздошной кишки в среднем за 3–4 ч. Высвобождение действующего вещества (активной субстанции) начинается при pH > 6,4 в терминальном отделе

подвздошной кишки и продолжается в нижележащих 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 после высвобождения. Благодаря химической структуре, а именно С-16,17 α -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 Буденофальк® такую же высокую эффективность, как и у системных кортикостероидов (см. таблицу) [10].

Аффинитет различных глюкокортико-
стероидов к рецепторам, усл. ед.

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

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* (CYP 3A). При первом же поступлении будесонида в печень образуются его метаболиты: 6- β -гидроксидесонид и 16- α -гидроксипреднизолон, глюкокортикоидная активность которых составляет всего 1–10% активности всосавшегося в кровь будесонида.

Результатом пресистемной элиминации будесонида является гораздо более низкая частота стероидных побочных эффектов. Побочное действие Буденофальк® наблюдается в 2,4 раза реже, чем при приеме эквивалентных доз преднизолона [6]. После замены системных кортикостероидов на буденофальк число стероидных побочных эффектов уменьшается.

Учитывая, что ВЗК часто выявляются лишь на фоне выраженного обострения (с клиникой гемоколита, систематической кровопотерей и, как следствие, анемией различной степени тяжести, с системными проявлениями воспаления, что

обусловлено распротраненным 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 реакций.

Вместе с тем имеются исследования, доказывающие эффективность будесонида в плане достижения ремиссии у пациентов с ВЗК при правильном подборе дозы и схемы лечения. Так, национальные и международные рекомендации рассматривают Буденофальк® как препарат выбора при обострениях болезни Крона [14, 18, 19] и неспецифического язвенного колита [4, 13] 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/сут для группы пациентов с терминальным илеитом, с локализацией процесса в слепой и восходящей ободочной кишке, при первой атаке или обострениях легкой и средней степени тяжести [14, 18, 19]. Указанная доза назначается на 8 нед с последующей постепенной отменой (9-я неделя — 6 мг/сут, 10-я — 3 мг/сут). Как было доказано, при такой терапии у большинства пациентов достигается ремиссия. При поражении поперечной и/или нисходящей ободочной кишки, а также при тяжелых формах БК доза может быть увеличена до 18 мг/сут.

В более тяжелых случаях лечение иногда начинают с комбинированного применения преднизолона 30 мг (0,5 мг/кг) и будесонида 9 мг/сут 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 проявлений [3, 4].

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 Буденофалька® 9 мг/сут (по 3 мг 3 раза в сутки или 9 мг одномоментно однократно при дистальных формах). Продолжительность курса — от 8 нед до нескольких месяцев. При тяжелых формах язвенного колита доза может быть увеличена до 18 мг/сут.

Клинические исследования доказали, что при тяжелом обострении стероидзависимого язвенного колита прием буденофалька в дозе 9 мг/сут (по 1 капсуле 3 раза в день) в течение 6 мес 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 установлена его эффективность даже при дистальных формах язвенного колита: через 8 нед лечения снижение ИКА на фоне хорошей переносимости препарата наблюдалось у 71% пациентов, получавших по 9 мг будесонида в сутки одномоментно [13].

Применение топических стероидов в педиатрии

В детской практике опыт применения Буденофалька® небольшой. Очень важно, что системная биодоступность будесонида у детей ($9 \pm 5\%$) близка к таковой у взрослых ($11 \pm 7\%$) [6], не отличается соответственно системная элиминация, рассчитанная по периоду полураспада и клиренсу препарата [18].

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 и соавт., 2003; Dilger и соавт., 2005, 2006). Конверсия же препарата в печени в 6- β -гидроксбудесонид происходит у детей в 1,5 раза быстрее, чем у взрослых, отражая более высокую активность ферментов CYP 3A в печени [18]. 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. Стартовой при этом является доза 9 мг/сут.

Таким образом, особая фармакокинетика будесонида, обусловленная сочетанием высокой аффинности к местным ГКС-рецепторам и низкой системной биодоступностью, создает препарату

уникальные свойства: он обладает выраженным местным противовоспалительным эффектом при минимальном количестве побочных реакций [1].

Целый ряд 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 и соавт. 2003; Escher и соавт., 2004; Otley и соавт., 2008).

Высокая эффективность и хорошая переносимость Буденофалька® у детей с ВЗК была показана Е.А. Корниенко и соавт. (2006) в исследовании, посвященном оценке его действия в сравнении с терапией месалазином и преднизолоном. Результаты этого исследования были следующими: применение топических стероидов эффективно при умеренной активности БК и НЯК; 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/сут длительно (не менее 6 мес) и снижать дозу только после наступления полной ремиссии.

В недавнем двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании Levine и соавт. (2009) было показано, что увеличение суточной дозы Буденофалька® с 9 до 12 мг может повысить эффективность лечения у детей с активной формой БК при отсутствии серьезных побочных проявлений, 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 сопряжен с рядом серьезных побочных эффектов, в частности с нарушением роста и минерализации костей, ввиду чего рекомендуемый курс назначения системных ГКС детям при обострении ВЗК не должен превышать 3 мес.

Поддерживающая терапия будесонидом в стадии ремиссии проспективно у детей не изучалась, однако мета-анализ 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований у взрослых с БК показал, что подобная терапия этим препаратом в дозе 6 мг/сут неэффективна в поддержании ремиссии, в связи с чем в настоящее время рекомендовано проведение противорецидивного лечения будесонидом в дозе 9 мг/сут в течение до 1 года [4].

Собственный опыт применения топических стероидов при ВЗК у детей

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

Был проведен полный комплекс обследования согласно Федеральным стандартам по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи. НЯК носил тотальный характер, БК имела толстокишечную локализацию (у 2 пациентов — 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.

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, высоким риском послеоперационных осложнений и позволило стабилизировать состояние, избежав при этом назначения системных гормонов.

Описание клинического случая

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 первой беременности, протекавшей с токсикозом в первой

половине. Родилась с асфиксией, закричала после реанимационных мероприятий. Масса тела при рождении 3500 кг. Вскармливание смешанное. В раннем детстве росла и развивалась в соответствии с возрастом, страдала хроническим пиелонефритом.

В 9 лет (ранняя манифестация) без видимых причин отмечались повышение температуры тела, 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 мес от начала заболевания была направлена в ННИИ ДГ для обследования и установления диагноза.

При поступлении состояние расценено как тяжелое: выраженная слабость, снижение эмоционального тонуса, отсутствие аппетита. При осмотре: телосложение астеническое, резкое отклонение в физическом развитии за счет дефицита массы тела 3-й степени, кожа бледная, сухая, шелушащаяся, имели место периорбитальные «тени». Видимые слизистые оболочки бледные, 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 на 3 см выступает из-под края реберной дуги, плотноэластичной консистенции, край острый, селезенка не пальпируется.

Стул до 10 раз в сутки, жидкий, с большим количеством темной крови, слизи, гноя, с ночными дефекациями, явлениями энкопреза. Дизурических расстройств не было.

Таким образом, наблюдалось выраженное проявление трофических нарушений, астенического, болевого и колитического синдромов.

В гемограмме выявлены значительные воспалительные изменения в виде увеличения СОЭ до 43 мм/ч, лейкоцитоза до 17×10^9 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 активности трансаминаз в 2 раза.

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

Результаты **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, эрозивные поля; выраженная кровоточивость; отмечается значительное укорочение толстой кишки. Заключение: тотальный НЯК, активность 3-й степени.

Данные **морфологического исследования** слизистой оболочки толстой кишки подтверждали эндоскопический диагноз.

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

Назначено **лечение**: стол № 4, салюфальк в дозе 3 г/сут, преднизолон 30 мг/сут, карсил, фолиевая, никотиновая кислота, витамины В₁, В₂, В₆, дезинтоксикационная терапия.

На фоне лечения получена положительная клиничко-лабораторная динамика в виде улучшения состояния и самочувствия, повышения аппетита, нормализации консистенции и частоты стула (однако примесь крови в виде прожилок 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 усиление колитического синдрома. При осмотре: физическое развитие среднее, избыток массы тела 1–2-й 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 на 2 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 2–3 раза в сутки, мягкооформленный, с прожилками алой крови поверх каловых масс.

В гемограмме: СОЭ 15 мм/ч, остальные показатели без особенностей. В копрограмме: слизь с эритроцитами, лейкоцитами 1+, перевариваемая клетчатка 1+, детрит 3+. В биохимическом анали-

зе крови небольшая гипергаммаглобулинемия до 19%. Результаты 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.

В связи с тем что консервативная терапия оказалась недостаточно эффективной и возникла опасность механической непроходимости из-за стеноза, девочке рекомендовано плановое оперативное лечение.

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

Заключение

Несомненным достоинством Буденофалька® является его мощный топический эффект. Он зарекомендовал себя как надежная альтернатива системной кортикостероидной терапии. У всех пациентов при его применении получены положительные результаты лечения (клиническое улучшение, уменьшение лабораторно-эндоскопической активности воспалительного процесса), что позволило отказаться от назначения системных гормональных препаратов или уйти от них без последующего ухудшения состояния.

Список литературы

1. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Залетова Н.К., Факина С.А. Возможности системных и топических стероидов в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей // Мед. науч.-практ. журн. «Лечащий врач». — 2010. — № 4. — С. 82–85.
2. Кушнир И.Э. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение // Искусство лечения. Мистецтво лікування. — 2005. — № 3 (19). — С. 11–15.
3. Ситкин С.И. Топические кортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. — 2008. — № 13 (167). — 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. Федюлова Э.Н., Тутина О.А., Федорова О.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению // Мед. альманах. — 2008. — № 5. — С. 160–163.
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, N 4. — P. 835–840.
7. *Barnes P.J., Adcock I.M.* How do corticosteroids work in asthma? // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139 (suppl. 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, N 3. — P. 387–396.
 10. *Hochhaus G., Derendorf H., Mollmann 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 (suppl. 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. *Kolkman J., Mollmann H.W., Mollmann 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., Tremaine W.* American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, N 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 (suppl. 4). — P. 895–902.
 17. *Rhen T., Cidlowski J.A.* Antiinflammatory action of glucocorticoids — new mechanisms for old drugs // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353 (suppl. 16). — P. 1711–1723.
 18. *Stange E.F., Schreiber S., Folsch 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, N 1. — P. 19–20.
 19. *Travis S.P.L., Stange E.F., Lomann 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. 16–35.