

Клинический случай

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

УДК 616-053.2

Усольцева О.В.¹, Потапов А.С.^{1,2}, Анушенко А.О.¹, Винокурова А.В.¹, Красновидова А.Е.², Зенкова К.И.¹, Мовсисян Г.Б.¹

Успешное применение упадацитиниба у ребёнка с очень ранним дебютом язвенного колита и рефрактерностью к терапии

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Резюме

Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении. Этиология заболевания не известна, однако предполагают, что оно развивается в результате сочетания нескольких факторов. Клиническая картина ЯК зачастую схожа с картиной кишечной инфекции, что затрудняет своевременную диагностику заболевания, особенно у детей. Рефрактерность к стандартной терапии ограничивает терапевтические возможности и увеличивает частоту хирургических вмешательств. Появление новых препаратов, таких как блокатор янус-киназ упадацитиниб, открывает новые перспективы в лечении пациентов с ЯК. Нами представлен случай успешного лечения ЯК препаратом упадацитиниб у ребёнка с дебютом заболевания в возрасте 6 мес. **Цель** описания — показать возможности применения упадацитиниба при тяжёлом течении ЯК у ребёнка с очень ранним началом заболевания и отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии. Подчёркнута значимость ранней постановки диагноза и назначения терапии.

Ключевые слова: язвенный колит; дети; таргетная терапия; упадацитиниб

Для цитирования: Усольцева О.В., Потапов А.С., Анушенко А.О., Винокурова А.В., Красновидова А.Е., Зенкова К.И., Мовсисян Г.Б. Успешное применение упадацитиниба у ребёнка с очень ранним дебютом язвенного колита и рефрактерностью к терапии. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(4): 291-299. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-291-299> <https://elibrary.ru/cyrlxk>

Для корреспонденции: Усольцева Ольга Владимировна, врач-педиатр, гастроэнтеролог, гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, usoltseva.olga93@gmail.com

Участие авторов: Усольцева О.В., Потапов А.С., Анушенко А.О., Винокурова А.В., Красновидова А.Е., Зенкова К.И., Мовсисян Г.Б. — концепция и дизайн исследования; Усольцева О.В. — сбор и обработка материала; Усольцева О.В., Винокурова А.В. — статистическая обработка материала; Усольцева О.В. — написание текста; Потапов А.С. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.07.2024
Принята к печати 07.08.2024
Опубликована 16.09.2024

Olga V. Usoltseva¹, Alexandr S. Potapov^{1,2}, Anton O. Anushenko¹, Anna V. Vinokurova¹, Anastasia E. Krasnovidova², Karina I. Zenkova¹, Goar B. Movsisyan¹

Successful use of Upadacitinib in the child patient with very early onset of ulcerative colitis and refractory to therapy

¹National Medical Research Center for Children's Health Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation

Summary

Ulcerative colitis is a chronic relapsing inflammatory disease of the colon with continuous spread of lesions from the rectum in the proximal direction. The etiology of the disease is unknown, but it is assumed to be developed as a result of a combination of several factors. The clinical picture is often similar to the picture of intestinal infection, which complicates the timely diagnosis of the disease, especially in children. Refractory to standard therapy limits therapeutic options and increases the frequency of surgical interventions. However, the emergence of new drugs, such as upadacitinib, opens up new opportunities for treating such patients and studying the effectiveness of therapy. We present a case of successful treatment of ulcerative colitis with upadacitinib in a child with the onset of the disease at the age of 6 months. The purpose of the description is to show the possibilities of using the janus kinase blocker Upadacitinib in severe ulcerative colitis in a child with a very early onset of the disease and without effect from previous therapy. The importance of early diagnosis and therapy is emphasized.

Keywords: ulcerative colitis; children; targeted therapy; upadacitinib

For citation: Usoltseva O.V., Potapov A.S., Anushenko A.O., Vinokurova A.V., Krasnovidova A.E., Zenkova K.I., Movsisyan G.B. Successful use of Upadacitinib in the child patient with very early onset of ulcerative colitis and refractory to therapy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(4): 291–299. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-4-291-299> <https://elibrary.ru/cyrlxx>

For correspondence: Olga V. Usoltseva, pediatrician, gastroenterologist of the gastroenterological Department of the National Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, usoltseva.olga93@gmail.com

Contribution: Usoltseva O.V., Potapov A.S., Anushenko A.O., Vinokurova A.V., Krasnovidova A.E., Zenkova K.I., Movsisyan G.B. — concept and design of the study; Usoltseva O.V. — collection and processing of the material; Usoltseva O.V., Vinokurova A.V. — statistical processing of the material; Usoltseva O.V. — writing the text; Potapov A.S. — editing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Usoltseva O.V., <https://orcid.org/0000-0003-0661-6976>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Anushenko A.O., <https://orcid.org/0000-0002-1549-2728>
Vinokurova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3977-0657>
Krasnovidova A.E., <https://orcid.org/0000-0003-0250-343X>
Zenkova K.I., <https://orcid.org/0000-0003-1819-3034>
Movsisyan G.B., <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: July 12, 2024
Accepted: August 07, 2024
Published: September 16, 2024

Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [1]. Этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, не установлена. На развитие ЯК могут влиять несколько значимых факторов: дефекты врождённого и приобретённого иммунитета, генетическая предрасположенность, нарушения кишечной микробиоты [2–9]. Примерно у 25% больных ЯК диагностируют в детском или подростковом возрасте, причём всё чаще сообщают о заболеваниях с ранним (от рождения до 5 лет) и очень ранним (от рождения до 2 лет) началом. Эти формы ЯК характеризуются уникальным фенотипом, преимущественным поражением толстой кишки и выраженным влиянием генетической предрасположенности по сравнению с детьми с более поздним дебютом [10]. Современные возможности лечения ЯК включают препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и препараты таргетной терапии. Из широкого спектра биологической терапии для лечения детей с ВЗК официально разрешено применение только ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) — инфликсимаба и адалимумаба, однако эти препараты неэффективны более чем у трети пациентов, а побочные эффекты ограничивают их применение [11].

Среди новых молекул, применяемых для лечения ВЗК, большой интерес представляют ингибиторы янус-киназ (Janus kinase, JAK). Это группа таргетных базисных противовоспалительных препаратов, которые оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), опосредующую эффекты различных цитокинов и других молекул, в частности факторов роста гемопоэза и некоторых гормонов [12]. Установлено, что многие цитокины при аутоиммунных заболеваниях передают сигналы через путь JAK–STAT. Существуют 4 фермента JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (ТК2). Ферменты JAK передают сигнал цитокина через пары JAK: например, JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/ТК2,

JAK2/JAK2. Молекулы JAK действуют совместно, передавая сигналы цитокинов, но в определённых клеточных условиях могут предпочтительно использовать один JAK, чем другие [13]. Упациитиниб (УПА) — новый селективный ингибитор JAK1 — продемонстрировал быстрое клиническое и эндоскопическое улучшение в период индукции с сохранением эффекта на фоне поддерживающей дозы. Он уменьшает воспаление за счёт ограничения миграции иммунных клеток, адгезии и высвобождения цитокинов [14, 15]. УПА одобрен в России для лечения ЯК у взрослых в 2022 г. Выявлены быстрое клиническое действие препарата и эндоскопическая ремиссия у взрослых пациентов с ЯК, получавших лечение УПА, однако эффекты его применения у детей изучены недостаточно [16].

Несколько описанных случаев у детей показали эффективность УПА в достижении клинической ремиссии, что делает целесообразным его применение у детей с ЯК, рефрактерных к лекарственной терапии [17]. Выбор дозы препарата для детей остаётся актуальной задачей. В одной из работ индукция проводилась при ЯК в течение 8 нед и при болезни Крона (БК) в течение 12 нед в дозе 45 мг 1 раз в день, затем 15 мг 1 раз в день в качестве поддерживающей терапии. Побочных эффектов не наблюдалось, и поддерживающая терапия была продолжена у всех детей [18]. Ранее было показано, что у 12-летней пациентки с БК, рефрактерной к терапии анти-ФНО, ведолизумабу, устекинумабу, 6-меркаптопурина, отмечались диарея до 10 раз в сутки, гемоколит и абдоминальный болевой синдром. Больная начала приём УПА в дозе 45 мг/сут. Через 2 нед было отмечено улучшение состояния, а через 4 нед — клиническая и лабораторная ремиссия. Через 8 нед после начала приёма УПА была полностью отменена стероидная терапия. Девочка переведена на поддерживающую дозу УПА 15 мг без ухудшения состояния. Побочных эффектов в течение периода наблюдения не отмечалось [19]. В другой работе приём УПА был рекомендован в качестве монотерапии 7 пациентам с БК, 3 с ЯК и 2 с недифференцированным колитом (средний возраст больных 15 лет). Стартовая доза составила 45 мг/сут. 63% больных находились в клинической ремиссии

между 8–16 нед терапии, 25% имели частичный ответ и 13% были рефрактерны к лечению. Рецидив симптомов был отмечен у 1 больного после снижения дозы до 30 мг, этот пациент достиг ремиссии при увеличении дозы до 45 мг. У 2 больных отмечалось повышение уровня триглицеридов, у 1 — головные боли [20]. При анализе безопасности применения янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом установлено, что риск развития инфекционного процесса не увеличивался при ежедневном приёме УПА в дозе 15 мг. Более высокий риск заражения опоясывающим герпесом при приёме УПА не наблюдался. Не зарегистрировано ни одного тромбозомболического осложнения при приёме УПА в дозе 30 мг/сут, а частота при приёме в дозе 15 мг/сут была аналогична плацебо [21].

Цель описания — определить возможности применения блокатора янус-киназ УПА при тяжёлом течении ЯК у ребёнка с очень ранним началом заболевания и отсутствием эффекта от ранее проводимой терапии.

Описание клинического случая

Мальчик от 3-й беременности (1-я — аборт, 2-я — мальчик, 2013 г.р., здоров), протекавшей на фоне угрозы прерывания в 6 нед и многоводия в 37 нед. Роды на 38-й неделе, самостоятельные. При рождении масса тела 3900 г, длина тела 52 см, оценка по шкале Апгар 9/8 баллов. В роддоме привит, далее до 1 года все прививки согласно национальному календарю. Семейный анамнез: отец — артериальная гипертензия, мать тахикардия неясной этиологии.

Ребёнок болен с 6 мес жизни, когда после введения прикорма появились прожилки крови в стуле, что было расценено как пищевая аллергия, по поводу чего получал ферментозаместительную терапию, однако явления гемоколита сохранялись. К возрасту 1 год стало отмечаться отставание в физическом развитии, масса тела ребёнка составляла 10 кг. Тогда же на фоне введения молочных каш появились жалобы на кашицеобразный стул, ежедневно примесь крови в каловых массах, лабораторно выявлена анемия. Рекомендованная ферментозаместительная терапия и безмолочная диета — без эффекта. В возрасте 1 год 4 мес стул стал жидким, сохранялись явления гемоколита, присоединились рвота и лихорадка, астенический синдром, что было расценено как явления кишечной инфекции. При обследовании у ребёнка была выявлена анемия тяжёлой степени, нарушения гемостаза, получал трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы, в связи с повышением маркеров воспаления назначалась антибактериальная терапия. В копрограмме выявлялись сплошь лейкоциты, слизь, бактерии. ПЦР-диагностика на кишечные инфекции — результат отрицательный. При УЗИ органов брюшной полости (ОБП) визуализировалась дилатация кишечных петель до 2 мм с утолщением стенок, выпот по правому боковому фланку, снижение перистальтики. При проведении КТ ОБП выявлен асцит. В связи с подозрением на инфильтрат брюшной полости ребёнку была проведена экстренная диагностическая лапароскопия — при ревизии брюшной полости выявлено увеличение диаметра толстой кишки на всём протяжении и её инъецированность сосудами. В малом тазу, межпетельно, в подпечёночном пространстве и селезёночном углу — мутноватый серозный выпот. Ревизия

тонкой кишки затруднена из-за перерасдутых петель. На видимых участках кишечник изменён.

Мальчику была продолжена посиндромная терапия. Отмечалась потеря в весе 2 кг. Выписан с диагнозом: Острый гастроэнтероколит инфекционной этиологии тяжёлой степени. Экссудативная энтеропатия? Состояние после диагностической лапароскопии.

Далее ребёнок неоднократно проходил обследования по месту жительства, в клинической картине сохранялась диарея до 10 раз в сутки, гемоколит, отсутствовала прибавка массо-ростовых показателей, отмечался регресс моторных навыков, лабораторно сохранялись анемия, повышение уровней маркеров воспаления. При проведении колоноскопии слизистая оболочка всех отделов бледно-розовая с множественными плоскими эрозиями неправильной формы под фибрином, а также с эрозиями округлой формы на приподнятом основании диаметром до 0,3–0,4 см. Нарастание поражения отмечалось по направлению к дистальным отделам толстой кишки, тонус кишки во всех отделах снижен, перистальтика ослаблена. Заключение: Тотальный эрозивно-язвенный колит. По данным эзофагогастродуоденоскопии, слизистая пищевода на всём протяжении бледно-розовая, с множественными «штампованными» эрозиями на отёчном основании округлой формы диаметром до 0,3 см под фибрином. Слизистая желудка бледно-розовая с множественными подслизистыми геморрагиями, плоскими линейными и округлыми красными эрозиями во всех отделах. Заключение: Эрозивный эзофагит с множественными геморрагиями. Эрозивный гастрит со множественными геморрагиями.

На основании проведённого обследования ребёнку был поставлен диагноз: ЯК, тотальный (S4), тяжёлая атака (S1), PUCAI 60 баллов. Выписка ребёнка была направлена на телемедицинскую консультацию в НМИЦ здоровья детей МЗ РФ. Специалистами центра была назначена системная парентеральная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия преднизолоном 3 мг/кг в сутки с последующим переходом на пероральный приём из расчёта 1 мг/кг в сутки. Учитывая контакт ребёнка по ветряной оспе, назначение иммуносупрессивной терапии азатиоприном было отсрочено. На фоне проводимой терапии отмечалось сокращение стула до 4–5 раз, однако через 2 нед стул участился до 8 раз в сутки, появились ночные дефекации, гемоколит сохранялся.

В возрасте 1 год 7 мес мальчик был впервые госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». При поступлении состояние расценено как тяжёлое (рис. 1). Масса тела 8,6 кг, рост 79 см. Состояние питания снижено, SDS вес/длина –2,2, масса тела/возраст –2,36, длина тела/возраст –1,63, индекс массы тела — 2,01. Кожные покровы бледные, суховатые, тургор тканей снижен, выражены периорбитальные тени. Живот несколько увеличен в объёме за счёт вздутия, пальпаторно мягкий, болезненный в околопупочной области, печень +1 см из-под края реберной дуги, мягко-эластической консистенции, селезёнка не увеличена. Периаанальная область несколько гиперемирована. Стул жёлтого цвета, кашицеобразный с большим количеством слизи, жирный, зловонный, единично прожилки крови. Отмечалась тахикардия до 150 уд/мин. Большой родничок 0,3 × 0,3 см, не западает.

Активность по шкале PУСАI составляла 60 баллов.

Лабораторные показатели ребёнка при первичном поступлении в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в возрасте 1 год 7 мес представлены в табл. 1.

Лабораторно у ребёнка выявлена анемия средней тяжести, нейтрофильный лейкоцитоз, который частично был обусловлен ГК-терапией, ускорение СОЭ, незначительный холестаз, повышение уровней воспалительных маркеров и электролитные нарушения. При иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови выявлено уменьшение абсолютного количества всех популяций за счёт лимфопении, повышение относительного количества В- и NK-клеток, снижение относительного количества Т-клеток, Т-хелперов и Т-цитотоксических



Рис. 1. Внешний вид ребёнка, отмечается задержка физического развития, снижение тургора тканей (указано стрелкой).

Fig. 1. The appearance of the child. There is noted a delay in physical development and a decrease in tissue turgor (indicated by an arrow).

лимфоцитов. В микробиологическом посеве кала был выявлен обильный рост *Acinetobacter baumannii*, по поводу чего с учётом чувствительности получал антибактериальную терапию амикацином 15 мг/кг в сутки. Исключена клостридиальная инфекция. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ОБП выявлен умеренный отёк стенок толстой кишки, петли кишки не расширены, перистальтика регистрируется. Учитывая холестаз, проведена неинвазивная диагностика фиброза печени путём транзитной эластометрии: фиброза печени нет (F0 по шкале Metavir). Ребёнок консультирован гематологом, состояние расценено как постгеморрагическая анемия на фоне гемоколита, назначена парентеральная терапия препаратом железа. В связи с электролитными нарушениями и тахикардией больной был проконсультирован кардиологом, рекомендована коррекция электролитных нарушений и анемии. Для коррекции нутритивного статуса диетологом были рекомендованы высокобелковые смеси. В связи с низкой массой тела и наличием жирного стула ребёнок был проконсультирован пульмонологом, и после проведения потового теста у больного был исключён муковисцидоз. Учитывая ранний дебют и тяжёлое течение заболевания, ребёнку была проведена консультация иммунологом НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и рекомендовано секвенирование полного экзона с последующей валидацией выявленных генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания (табл. 2).

Как показано в табл. 2, в экзоне 13 гена *PTPN11* (OMIM 176876) выявлен аминокислотный вариант с.1492C>T (chr12:112489068C>T; NM_002834.5; rs397507541) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.R498W, описанному в контрольной выборке gnomAD v. 2.1.1, с частотой 0,0004%. Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional v. 2022.1 [CM041072], у пациентов с синдромом ML/LEOPARD. Согласно базе данных OMIM,

Таблица 1 / Table 1

Результаты лабораторного обследования ребёнка (1 год 7 мес) при первичной госпитализации в гастроэнтерологическое отделение
Results of laboratory examination of the 1 year 7 months child patient during first admission to the Gastroenterological department

Параметр Parameter	Референс Reference	Результат Result
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	110–135	94
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	6–15	17,8
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	1,1–5,8	16,65
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	150–580	596
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /L	4–10	1,76
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	2–20	25
Гамма-глутамилтранспептидаза, ЕД/л Gamma-glutamyltranspeptidase, Units/L	3–30	38,68
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	< 5	11,92
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	4,1–5,3	3,99
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	134–145	133,87
Железо, мкмоль/л Iron, µmol/L	7,2–17,9	2,09
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, µg/g	0–80	> 1000
Эластаза кала, мкг/г кала Elastase of feces, µg/g of feces	> 200	< 50

Таблица 2 / Table 2

Данные молекулярно-генетического исследования больного
The data of the molecular genetic study of the patient

Ген OMIM The OMIM gene	Референсная последовательность The reference sequence	Экзон/интрон Exon/intron	Геномная координата GRCh38) Genomic coordinate GRCh38)	Частота, % Frequency, %	Аминокислотный вариант The amino acid variant	Оценка патогенности** Pathogenicity assessment**
PTPN 11, 176876	NM_002834.5	13	chr12:11248906	NM_002834.5	13	chr12:11248906

Примечание. **Согласно международной базе HGMD professional.

Note. **According to the international database of HGMD professional.

Таблица 3 / Table 3

Результаты лабораторного обследования ребёнка (1 год 10 мес) при повторной госпитализации
Results of laboratory examination of the 1 year 10 months child patient during readmission

Параметр Parameter	Референс Reference	Результат Result
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	110–135	90
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	6–15	19,81
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	1,1–5,8	17,47
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	150–580	657
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /L	4–10	1,83
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	2–20	36
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	< 5	42,98
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/L	4,1–5,3	3,52
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	134–145	132,92
Железо, мкмоль/л Iron, μmol/L	7,2–17,9	1,04
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, μg/g	0–80	> 1800
Эластаза кала, мкг Э/г кала Elastase of feces, μg E/g of feces	> 200	< 100

мутации в гене *PTPN11* описаны у пациентов с синдромом LEOPARD, тип 1 (OMIM 151100), синдромом Нунан, тип 1 (OMIM 163950) и метахондроматозом (OMIM 156250), наследуемыми по аутосомно-доминантному типу, а также у пациентов с соматической ювенильной миеломоноцитарной лейкемией (OMIM 607785).

В связи с ранее проведённым эндоскопическим обследованием и высоким хирургическим риском колоноскопия не проводилась. Больному была добавлена иммуносупрессивная терапия азатиоприном 1,5 мг/кг в сутки, продолжено снижение дозы ГКС до поддерживающей 5 мг/сут, противовоспалительная терапия 5-аминосалицилатами 62,5 мг/кг в сутки. В 1-й месяц после выписки ребёнок прибавил в весе 1 кг, стул сократился до 4 раз в сутки, однако на фоне снижения дозы ГКС он вновь потерял в весе, стул участился до 6 раз в сутки, появилась боль в животе перед дефекацией и после еды, сохранялись ночные дефекации и присоединились частые острые респираторные вирусные инфекции.

Повторно госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в возрасте 1 год 10 мес. Клиническая активность по шкале PUCAl составляла 50 баллов. Результаты анализов представлены в табл. 3.

Несмотря на проводимую терапию у ребёнка сохранялись анемия, повышение уровней маркеров воспаления, отмечалась лимфопения, по поводу чего он полу-

чал антибактериальную терапию. При УЗИ ОБП: стенки толстой кишки на всём протяжении умеренно утолщены до 3,0–3,2 мм за счёт подслизистого слоя. Петли кишки не расширены, перистальтика регистрируется. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. Для нутритивного статуса ребёнку был установлен центральный венозный катетер, проводилось дополнительное введение жиров 0,5 г/кг в сутки, углеводов 6 г/кг в сутки, белков 1 г/кг в сутки с последующим титрованием дозы под контролем биохимических параметров крови. При этом больной получал ферментозаместительную, сорбентную терапию, коррекцию электролитного состава. Несмотря на проводимую терапию стул участился до 12 раз/сут, усилились гемоколит (рис. 2) и абдоминальный болевой синдром. Проведение эндоскопического исследования не предоставлялось возможным в связи с высоким хирургическим риском.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой противовоспалительной (месалазин), иммуносупрессивной (азатиоприн), системной ГКС-терапии (преднизолон), тяжёлую атаку, ребёнку была инициирована терапия ингибитором ФНО-α (инфликсимаб) в дозе 10 мг/кг на введение. Учитывая тяжёлое течение болезни, системная ГКС-терапия в минимальной дозе была продолжена. На фоне лечения стул сократился до 4 раз в сутки, но оставался кашицеобразным с минимальной примесью крови.

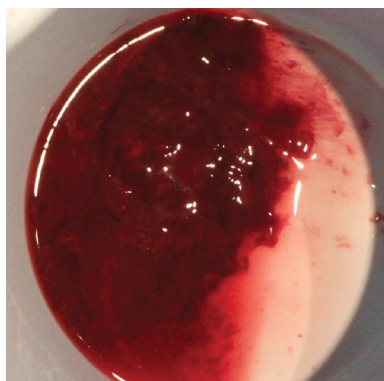


Рис. 2. Вид кала ребёнка (отмечается разжиженный стул, состоящий преимущественно из геморрагического компонента).

Fig. 2. The type of feces in the child (liquefied stool, consisting predominantly of a hemorrhagic component).



Рис. 3. Множественные язвенные дефекты (указаны стрелками) на фоне гиперемии слизистой оболочки.

Fig. 3. Multiple ulcerative defects (indicated by arrows) against the background of hyperemic mucous membrane.

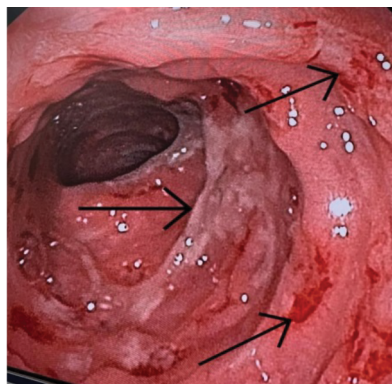


Рис. 4. Язвенные дефекты, геморрагии и слизь на фоне воспалённой слизистой оболочки.

Fig. 4. Ulcerative defects, hemorrhages and mucus against the background of inflamed mucosa.

Ночные дефекации и абдоминальный болевой синдром купировались, ребёнок стал более активным, аппетит улучшился, однако эффект от препарата сохранялся в течение 4 нед, после чего стул вновь участился, усилился гемоколит, появились боли в животе и ночные дефекации. Лабораторно сохранялись анемия, лимфопения, повышение концентраций фекального кальпротектина.

При проведении эндоскопического обследования был выявлен тотальный ЯК с преобладанием процесса в правых отделах ободочной кишки (слизистая слепой кишки с множеством расположенных по всей окружности кишки, язвенных дефектов, продольно ориентированных, сливных, обширных, с массивными наложениями фибрина и гноя, с выступающими между ними участками ярко гиперемизированной, отёчной слизистой оболочки. В области восходящей ободочной кишки множественные, расположенные по всей окружности кишки, продольно ориентированные, сливные, обширные, с массивными наложениями фибрина и гноя язвенные дефекты. При инсuffляции отмечаются контактная ранимость и кровоточивость из язвенных дефектов, на слизистой оболочке других отделов кишки на фоне незначительной гиперемии отмечаются множественные язвенные дефекты, полиморфные, глубокие с наложениями фибрина и венчиком гиперемии. Индекс эндоскопической активности UCEIS 6 баллов (**рис. 3, 4**):

Учитывая клинические, лабораторные и эндоскопические данные, ребёнку была проведена смена терапии на иммуносупрессивный биологический препарат с селективным воздействием на кишечник, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, — ведолизумаб. С учётом высокой активности заболевания продолжена системная ГКС-терапия и иммуносупрессивная терапия азатиоприном.

Больной повторно поступил в возрасте 2 года 6 мес. Масса тела 9,3 кг, рост 85 см. Состояние питания снижено, SDS вес/длина –1,63, масса тела/возраст –3,71, длина тела/возраст –3,54, индекс массы тела 12,87. При поступлении стул до 10 раз в сутки с примесью крови и слизи, субфебрилитет, ночные дефекации, снижение аппетита, живот пальпаторно болезненный во всех отделах. Клиническая активность по шкале PUCAI — 50 баллов. Результаты анализов представлены в **табл. 4**.

При УЗИ ОБП установлено, что стенки поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки утолщены до 5,5–6,0 мм за счёт слизистого и подслизистого слоев, кровоток при цветовом доплеровском картировании умеренно усилен. Петли кишки не расширены, перистальтика регистрируется. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. Учитывая высокий хирургический риск, от проведения колоноскопии принято решение воздержаться. Учитывая ранний дебют заболевания, отсутствие эффекта от системной ГКС-терапии преднизолоном в сочетании с иммуносупрессивной терапией азатиоприном, биологической терапии (ингибитора ФНО- α инфликсимаба и препарата с селективным воздействием на кишечник ведолизумаба), тотальный ЯК с преобладанием процесса в правых отделах ободочной кишки, клинически учащённый стул до 10 раз в сутки с примесью крови и слизи, ребёнку была начата терапия блокатором янус-киназ УПА в дозе 15 мг/сут. Учитывая, что препарат является off label, перед назначением была проведена врачебная комиссия, а также получено добровольное письменное согласие матери. Учитывая, что данных о дозе УПА у детей данного возраста нет, стартовая, а далее поддерживающая доза препарата составила 15 мг/сут.

Через 1 нед после приёма препарата частота стула сократилась до 2–3 раз в сутки, стул стал более оформ-

ленным, купировались ночные дефекации, абдоминальный болевой синдром и гемоколит. В межгоспитальный период на фоне проводимой терапии стул стал оформленным, без примесей крови и слизи, абдоминального болевого синдрома, ночных дефекаций и лихорадки не отмечалось. Улучшились параметры физического, психомоторного и речевого развития. Системная ГКС-терапия была полностью отменена.

При госпитализации больного в возрасте 3 года 2 мес масса тела 14 кг, рост 89 см, SDS вес/длина 1,4, масса тела/возраст $-0,40$, длина тела/возраст $-2,41$, индекс массы тела 18 (рис. 5). Живот пальпаторно мягкий, безболезненный, стул оформленный, без примесей крови и слизи. Параметры ЧСС в пределах возрастных значений. Клиническая активность по шкале PUCAI 10 баллов. Результаты анализов представлены в табл. 5.

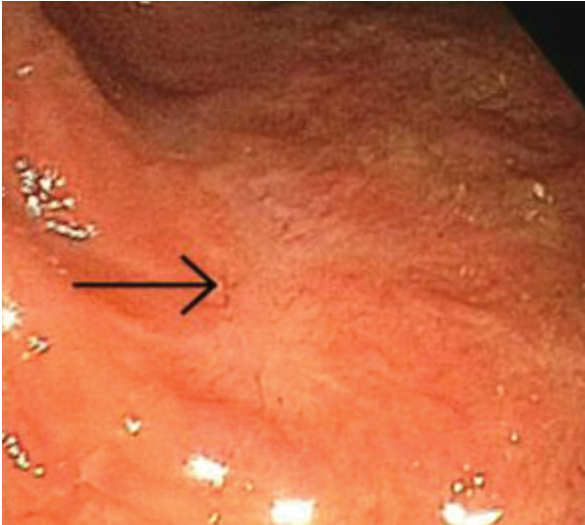


Рис. 6. Слизистая оболочка толстой кишки с отсутствием воспаления. Стрелкой указаны рубцовые изменения.
Fig. 6. The colon mucous without inflammation. The arrow indicates scar changes.

Таким образом, у ребёнка купировалась анемия, нормализовались показатели маркеров воспаления и иммунологической активности, однако сохраняется лимфопения.

При УЗИ ОБП показано, что доступные для визуализации стенки тонкой и толстой кишки не утолщены, петли кишки не расширены, перистальтика не изменена. Мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. При эндоскопическом обследовании: слизистая оболочка всех отделов кишечника бледно-розовая с очаговыми рубцовыми изменениями (рис. 6). Индекс эндоскопической активности UCEIS 0 баллов. В верхних отделах ЖКТ без патологии.



Рис. 5. Внешний вид ребёнка через 6 мес от начала терапии УПА.
Fig. 5. Appearance of the child 6 months after the start of upadacitinib therapy.

Table 4/Table 4

Результаты лабораторного обследования ребёнка (2 года 6 мес) при повторной госпитализации
Results of laboratory examination of the 2 year 6 months child patient during re-hospitalization

Параметр Parameter	Референс Reference	Результат Result
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	110–135	84
Лейкоциты, 10^9 /л Leukocytes, 10^9 /L	6–15	14,27
Нейтрофилы, 10^9 /л Neutrophils, 10^9 /L	1,1–5,8	9,60
Тромбоциты, 10^9 /л Platelets, 10^9 /L	150–580	688
Лимфоциты, 10^9 /л Lymphocytes, 10^9 /L	4–10	2,62
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	2–20	22
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	< 5	47,05
Железо, мкмоль/л Iron, μ mol/L	7,2–17,9	2,5
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, μ g/g	0–80	> 1800
Эластаза кала, мкг Э/г кала Elastase of feces, μ g E/g of feces	> 200	< 102

Таблица 5 / Table 5

Результаты лабораторного обследования ребёнка (3 года 2 мес) при повторной госпитализации через 6 мес от начала терапии УПА
Results of laboratory examination of the 2 year 6 months child patient during re-admission 6 months after the start of therapy with Upadacitinib

Параметр Parameter	Референс Reference	Результат Result
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	110–135	121
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	6–15	4,75
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /L	1,1–5,8	2,10
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	150–580	275
Лимфоциты, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /L	4–10	1,90
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	2–20	2
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	< 5	0,51
Железо, мкмоль/л Iron, μmol/L	7,2–17,9	16,5
Фекальный кальпротектин, мкг/г Fecal calprotectin, μg/g	0–80	> 100
Эластаза кала, мкг Э/г кала Elastase of feces, μg E/g of feces	> 200	> 200

Таким образом, благодаря назначению УПА у ребёнка с очень ранним дебютом заболевания и отсутствием эффекта от стандартных схем терапии, включая генно-инженерные биологические препараты, нам удалось получить не только клиническую и лабораторную, но и эндоскопическую ремиссию. Следует отметить, что в течение нескольких госпитализаций нам не удавалось провести эндоскопическое обследование в связи с высоким риском развития хирургических осложнений. Это нужно учитывать при решении вопроса о необходимости колоноскопии у детей с тяжёлой атакой заболевания. Учитывая очень ранний дебют заболевания, нашей задачей являлось в первую очередь исключение первичных иммунодефицитных состояний, в связи с чем ребёнку были проведены консультация иммунолога и молекулярно-генетическое исследование. Несмотря на отсутствие мутаций, которые могли бы объяснить столь раннее начало болезни и её тяжёлое течение, мы всё же продолжаем рассматривать данного пациента как ребёнка с возможным иммунодефицитом, патогенетические механизмы которого пока не ясны.

Обсуждение

В нашем клиническом случае представлено рефрактерное к стандартным схемам терапии течение ЯК при очень раннем его начале. У ребёнка отмечались абдоминальный болевой, диарейный и гемоколитический синдромы, отставание в физическом, психомоторном и речевом развитии. При кишечных потерях отмечалось снижение концентраций гемоглобина, электролитные нарушения, при активности заболевания — повышение уровней воспалительных маркеров. При эндоскопическом обследовании были выявлены множественные язвенные дефекты, а также геморрагический компонент. Несмотря на курсы противовоспалительной, иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии, не удавалось достичь положительного эффекта. Лишь назначение препаратов нового поколения позволило нам не только добиться положительного эффекта, но и улучшить качество жизни ребёнка [22, 23]. Ввиду ограниченных данных по применению блокаторов янус-киназ у детей, на настоящий момент сложно отве-

тить на вопрос, как долго будет сохраняться эффект от применения препарата [24, 25].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует значимость мультидисциплинарного подхода к пациентам с ранним дебютом заболеваний кишечника. Следует учитывать, что не всегда диарея и гемоколит являются признаками пищевой аллергии или кишечной инфекции, при их сохранении в течение длительного времени необходимо расширенное обследование. Эндоскопическое обследование для верификации поражения кишечника является более информативным методом диагностики, не везде доступным, а в случае высокой активности заболевания не всегда безопасным [26]. Учитывая кишечные потери и необходимость соблюдения диеты, пациенты нуждаются в адекватной нутритивной поддержке. Всем пациентам с очень ранним и ранним дебютом заболевания показана консультация иммунолога с целью исключения иммунодефицитных состояний, а именно моногенных ВЗК-подобных поражений кишечника.

Литература

(п. п. 1–6; 8–26 см. References)

- Смирнова Г.И., Муленкова А.В., Суслопарова П.С., Корсунский А.А. Изменения микробиоты кишечника при аутизме у детей: патогенетическое значение и пути коррекции. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(5): 360–7. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-360-367> <https://elibrary.ru/dhofeq>

References

- Le Berre C., Honap S., Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2023; 402(10401): 571–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00966-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00966-2)
- Wallace K.L., Zheng L.B., Kanazawa Y., Shih D.Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(1): 6–21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>
- Törüner M., Ünal N.G. Epigenetics of inflammatory bowel diseases. *Turk. J. Gastroenterol*. 2023; 34(5): 437–48. <https://doi.org/10.5152/tjg.2023.22515>
- Shamriz O., Mizrahi H., Werbner M., Shoenfeld Y., Avni O., Koren O. Microbiota at the crossroads of autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2016; 15(9): 859–69. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.012>

5. Miyoshi J., Chang E.B. The gut microbiota and inflammatory bowel diseases. *Transl. Res.* 2017; 179: 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.06.002>
6. Herrera-de Guise C., Varela E., Sarabayrouse G., Pozuelo Del Rio M., Alonso V.R., Sainz N.B., et al. Gut microbiota composition in long-remission ulcerative colitis is close to a healthy gut microbiota. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2023; 29(9): 1362–9. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad058>
7. Smirnova G.I., Molenkova A.V., Susloparova P.S., Korsunsky A.A. Changes in the gut microbiota in autism in children: pathogenetic significance and ways of correction. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2023; 26(5): 360–7. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-5-360-367> <https://elibrary.ru/dhofeq> (in Russian)
8. Kim S., Jung Y., Lee S.B., Oh H.S., Hong S.N. Gut microbial signatures in clinically stable ulcerative colitis according to the mucosal state and associated symptoms. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; 39(2): 319–27. <https://doi.org/10.1111/jgh.16434>
9. Puca P., Capobianco I., Coppola G., Di Vincenzo F., Trapani V., Petito V., et al. Cellular and molecular determinants of biologic drugs resistance and therapeutic failure in inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(5): 2789. <https://doi.org/10.3390/ijms25052789>
10. Aloi M., Lionetti P., Barabino A., Guariso G., Costa S., Fontana M., et al. Phenotype and disease course of early-onset pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014; 20(4): 597–605. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000442921.77945.09>
11. Sandborn W.J., Ghosh S., Panes J., Schreiber S., D'Haens G., Tanida S., et al. Efficacy of Upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020; 158(8): 2139–49.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.030>
12. Baker K.F., Isaacs J.D. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 175–87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211555>
13. Parmentier J.M., Voss J., Graff C., Schwartz A., Argiriadi M., Friedman M., et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.* 2018; 2: 23. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0031-x>
14. Dalal R.S., Kallumkal G., Cabral H.J., Bachour S., Barnes E.L., Allegretti J.R. Clinical and endoscopic outcomes after upadacitinib induction for ulcerative colitis: a multicenter retrospective cohort study. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2024; 30(7): 1207–10. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad155>
15. Miyatani Y., Choi D., Choi N.K., Rubin D.T. Dual-targeted therapy with upadacitinib and ustekinumab in medically complex Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.* 2024; 69(2): 355–9. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08182-y>
16. Loftus E.V. Jr., Colombel J.F., Takeuchi K., Gao X., Panaccione R., Danese S. Upadacitinib therapy reduces ulcerative colitis symptoms as early as day 1 of induction treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2023; 21(9): 2347–58.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.11.029>
17. D'Haens G., Panés J., Louis E., Lacerda A., Zhou Q., Liu J., et al. upadacitinib was efficacious and well-tolerated over 30 months in patients with Crohn's disease in the CELEST extension study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20(10): 2337–2346.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.030>
18. Potapov A., Vinokurova A., Pushkareva A., Prokhorenkova M., Anushenko O., Fisenko A. Use of upadacitinib in refractory paediatric inflammatory bowel disease in: a single-center cohort study. *J. Crohn Colitis.* 2024; 18(Suppl. 1): i1148 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijad212.0720>
19. Collen L.V. Rapid clinical remission with upadacitinib in a pediatric patient with refractory Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2023; 29(7): 1175–6. <https://doi.org/10.1093/ibd/izad048>
20. Kontaki E., Merchant A., Gaynor E. Efficacy and safety of Upadacitinib in moderate to severe paediatric Crohns disease and ulcerative colitis in a tertiary Paediatric IBD (PIBD) centre – A case series. *J. Crohn Colitis.* 2024; 18(Suppl. 1): i986. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijad212.0624>
21. Wang F., Sun L., Wang S., Davis J.M., Matteson E.L., Murad M.H., et al. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95(7): 1404–19. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.039>
22. Mohamed M.F., Jungerwirth S., Asatryan A., Jiang P., Othman A.A. Assessment of effect of CYP3A inhibition, CYP induction, OAT-PIB inhibition, and high-fat meal on pharmacokinetics of the JAK1 inhibitor upadacitinib. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83(10): 2242–8. <https://doi.org/10.1111/bcp.13329>
23. Peyrin-Biroulet L., Panaccione R., Louis E., Atreya R., Rubin D.T., Lindsay J.O., et al. Upadacitinib achieves clinical and endoscopic outcomes in Crohn's disease regardless of prior biologic exposure. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2024; S1542-3565(24)00253-2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.026>
24. Bernstein J.A., Karl T., Patel A., Dolinger M., Barrett T.A., Ahmed W., et al. Effectiveness of Upadacitinib for patients with acute severe ulcerative colitis: a multicenter experience. *Am. J. Gastroenterol.* 2024. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002674>
25. Miller M., Patel A.S., Pasternak B. Rescue therapy with upadacitinib in medically refractory pediatric ulcerative colitis. *JPGN Rep.* 2024; 5(2): 197–9. <https://doi.org/10.1002/jpr3.12067>
26. Santacrose G., Zammarchi I., Tan C.K., Coppola G., Varley R., Ghosh S., et al. Present and future of endoscopy precision for inflammatory bowel disease. *Dig. Endosc.* 2024; 36(3): 292–304. <https://doi.org/10.1111/den.14672>

Сведения об авторах:

Потапов Александр Сергеевич, доктор мед. наук, проф., начальник Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, зав. гастроэнтерологическим отд-нием, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, apotar@mail.ru; **Анушенко Антон Олегович**, врач гастроэнтеролог, гастроэнтерологическое отд-ние, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, anoushenko@nczd.ru; **Винокурова Анна Валерьевна**, врач педиатр, гастроэнтеролог, гастроэнтерологическое отд-ние ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Anna26.95@mail.ru; **Красновидова Анастасия Евгеньевна**, аспирант 2 года обучения, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), dr.krasnovidova@yandex.ru; **Зенкова Карина Игоревна**, аспирант 3 года обучения, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, zenkova.ki@yandex.ru; **Мовсисян Гоар Борисовна**, врач гастроэнтеролог, гастроэнтерологическое отд-ние ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, gongurik@mail.ru