



*VI Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием  
«Белые ночи гастроэнтерологии»*

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса*

***Множественный нон-респондер при лечении Болезни Крона. Взгляд на  
двойную биологическую терапию.  
Клинический случай.***

**Представляют:** Ординаторы 2 года по специальности гастроэнтерология: Кирсанова Н.А.,  
Адамова Д.В.

**Кураторы:**

Гутман Е.В., заведующий отделением гастроэнтерологии ГБУЗ ЛОКБ;

Журавлева М.С., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и  
диетологии им. С.М. Рысса, к.м.н;

Ракицкая Е. В., врач-гастроэнтеролог.



Санкт-Петербург, 2024 г

15.02.2024г

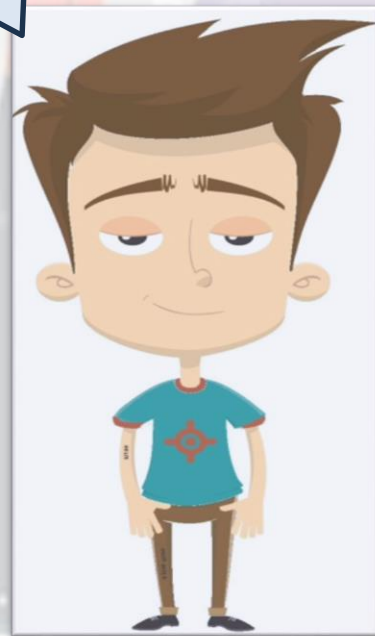
## Жалобы на момент поступления

Боль спастического характера в подвздошных областях, в мезогастрии в течение дня и ночи.

Выраженная общая слабость (8 баллов по ВАШ), нарушение толерантности к физической нагрузке.

Стул до 4 раз в сутки, жидкий, с примесью крови в половине дефекаций. Ложные позывы с примесью крови и слизи до 10 раз/сут.

Снижение массы тела на 7 кг за последние 3 месяца. Отсутствие аппетита.



Пациент К., 26 лет.

### *Anamnesis vitae*

- Профессиональные вредности: отрицает
- Аллергологический анамнез: спокойный
- Вредные привычки: отрицает
- Наследственность: не отягощена

Перенесенные заболевания: ОРВИ. Парапроктит (2014).  
ГЭРБ: эрозивный эзофагит.

**Объективно:** Состояние средней тяжести. Т 36.5 С. Рост 173 см. Вес 56.4 кг. ИМТ= 18.4 кг/м<sup>2</sup>. Кожный покров бледный, чистый. Ps= ЧСС= 88 ритмичный, симметричный. АД 125/78 мм. рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот участвует в дыхании, при пальпации мягкий, болезненный в подвздошных областях и околопупочной области. Инфильтраты не пальпируются. Наружные свищевые отверстия не визуализируются. Периферических отеков нет.

## Пациент К. Anamnesis morbi

2014г. нарушение переносимости молочных продуктов (диарея)

- 2016г.
- Сентябрь. Болевой абдоминальный синдром, повышение температуры тела. Лапароскопия: Острый мезаденит. Консервативная а/б терапия.
  - Октябрь. Нарастание боли в области заднего прохода. Ds: Парапроктит. Выполнено дренирование. После выписки сохранялись выделения из заднего прохода.
  - Декабрь. Выполнена пластика внутреннего отверстия свища, вскрытие гнойной полости. Биопсия: эрозивно-язвенный проктит. Болезнь Крона?
  - МРТ: состояние после вскрытия, дренирования параректального свища. Полостные образования (свищевые ходы) в мягких тканях ягодичной области. МР-признаки воспалительного процесса подвздошной кишки.

2017г. -ЭГДС: впервые выявлена язва ДПК.

Обследован в отделении г/э ЛОКБ  
04.2017 г

-ВКС: субтотальное эрозивно-язвенное поражение ПК и толстой кишки. Биопсия: гранулематозный хронический выраженный сегментарный илеоколит с активностью 2-3 ст.

-Гидро-МРТ: МР-признаки активного воспалительного процесса терминального отдела подвздошной кишки и неравномерно всей толстой кишки. Лимфаденопатия реактивного характера

**Диагноз: Болезнь Крона, илеоколит, пенетрирующая форма.**

Терапия: Преднизолон 40 мг/сут по схеме, месакол 2,4 г/сут, азатиоприн 50 → 100 мг/сут, ИПП с положительным эффектом в виде купирования болевого синдрома, стул полуоформленный 1-2 раза в стуки без пат. примесей.

12.2017 г.: нарастание диареи, болевого абдоминально синдрома, появления гематохезии, суставного синдрома (боль в области мелких суставов кистей, голеностопных суставов).

2018г. ВКС 01.2018 г.: (+10 см ПК): СО ПК отечная, гиперемированная, множественные эрозии + тотальное поражение толстой кишки. Заключение.: Болезнь Крона, илеоколит, тотальное поражение, тяжелое течение.  
Лабораторно WBC  $10.2 \cdot 10^9$ /л; RBC  $4.7 \cdot 10^{12}$ /л; PLT  $489 \cdot 10^9$ /л; HGB 128 г/л. СРБ 55 г/л. ФК: 1489 мкг/г  
Повторный курс ГКС 60 мг/сут по схеме + азатиоприн 100 мг/сут с непродолжительным положительным эффектом. На фоне снижения ГКС отмечал нарастание симптомов.

2019г. 05.2019г. Ввиду **высокой клинико-лабораторной и эндоскопической активности** и отсутствия эффекта от базовой терапии, гормонозависимости, поражения тонкой кишки, внекишечных проявлений **начат курс ГИБТ (инфликсимаб индукция 5 мг/кг 0-2-6 нед., далее 300 мг в режиме 1 раз в 8 недель) + 5-АСК, азатиоприн 100 мг/сут.**

2020г. 04.2020г. Ввиду **недостаточного эффекта** (ухудшение общего самочувствия, появления диареи, гематохезии) *интервал сокращён до 6 недель.*

2022г. 03.2022г. В связи с **потерей ответа на инфликсимаб** (через 4 недели после введения ГИБП - диарея, абдоминальная боль, лихорадка, гематохезия) решением комиссии пациенту проведена **смена терапии на ведолизумаб** (индукция 300 мг 0-2-6 нед., далее в 1 раз в 8 нед.) + кансалазин 3 г/сут., азатиоприн 100 мг/сут., ИПП с незначительным положительным эффектом.

2023г. 01.2023г. Учитывая выраженную активность (клиническая, лабораторная, эндоскопическая) *интервал между введениями ведолизумаба сокращён до 6 недель.*

- Лабораторно (01.2023 г.): СРБ 61 г/л, альбумин 34 г/л, сыв. железо 12 мкмоль/л, WBC  $8.04 \cdot 10^9$ /л; RBC  $4.9 \cdot 10^{12}$ /л, PLT  $475 \cdot 10^9$ /л; HGB 100 г/л, СОЭ 30 мм/ч.
- ВКС: сегментарное поражение (ТОПК, восходящая ободочная, сигмовидная, прямая кишка), выраженная степень эндоскопической активности.
- ЭГДС - остаточные явления эрозивного рефлюкса-эзофагита (LA-A). Рубцовая деформация ДПК.
- МР-энтерография: МР-картина воспалительных изменений терминального отдела ПК с признаками активности процесса. МР-картина воспалительных изменений сигмовидной кишки.

04.2023г. Проведён консилиум. Учитывая недостаточный клинический ответ на ГИБТ проведена **смена терапии на устекинумаб в режиме 90 мг 1 раз в 12 нед.** Азатиоприн отменён. Продолжил приём 5-АСК, ИПП, препаратов железа.

12.2023 г. Ввиду высокой активности, отсутствия клинико-эндоскопического ответа **интервал сокращен до 1 раз в 8 нед.**

2024г. На фоне терапии с некоторым временным улучшением, с начала февраля 2024г. стал отмечать нарастание болевого абдоминального синдрома, учащение неоформленного стула (5-7 тип по БШ) с примесью слизи, с видимой кровью, ложные позывы в том числе в ночное время.

15.02.2024г. –  
госпитализация в  
отделение  
гастроэнтерологии  
ГБУЗ ЛОКБ



15.02 - 07.03.2024 г. – отделение гастроэнтерологии ГБУЗ ЛОКБ:

Лабораторно: WBC  $7.3 \cdot 10^9$ /л; RBC  $4.9 \cdot 10^{12}$ /л; PLT  $507 \cdot 10^9$ /л; HGB 125 г/л; СОЭ 35 мм/ч.  
АЛТ 17 Ед/л, АСТ 15 Ед/л, билирубин общий 16,2 мкмоль/л, креатинин 85 мкмоль/л, МНО 1,29, СРБ 53.9 г/л, общий белок 56 г/л, сыв. железо 10 мкмоль/л, альбумин 33 г/л.  
Токсины А и В *C.l.difficile* отрицательные.



**МРТ малого таза (22.02.24):** МР-картина неравномерного утолщения стенок верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, а также сигмовидной кишки, вероятно, изменения воспалительного генеза. Реактивная лимфаденопатия.  
**УЗИ ОБП( 20.02.24г):** без патологии.

**ЭГДС (23.02.24):** Слизистая оболочка в теле желудка крупнозернистая - по типу «булыжной мостовой», умеренно гиперемирована. Луковица ДПК рубцово деформирована, слизистая оболочка ее гиперемирована. Старый рубец на нижней стенке, на задней стенке эпителизирующаяся полная эрозия до 3мм. В верхней горизонтальной части залуковичного отдела ДПК слизистая гиперемирована, отёчна, с контактной умеренной кровоточивостью. Определяются *единичные дефекты с "валикообразными" краями, с эпителизацией, размерами до 4x2мм., мелкие рубцы слизистой ДПК.*



**Гистология:** Картина хронического воспаления вне обострения. Н.р.(-). Из постбульбарного отдела: Хроническое воспаление в стадии умеренного выраженного воспаления.

**ВКС (23.02.24):** *ТОПК(+10см). Просвет умеренно сужен, с.о. диффузно гиперемирована, с язвенными дефектами под фибрином, отечная. С.о. слепой, прямой кишки отёчная, с множественными язвенными дефектами, неправильной формы размером до 15 мм, с неровными краями под фибрином, диффузная гиперемия.*

**Заключение:** Болезнь Крона с поражением подвздошной, слепой и прямой кишки, тяжелая форма. Терминальный илеит. Стриктура терминального отдела подвздошной кишки.

**Гистология:** Хронический сегментарный колит, **Nancy Index 4** (выраженный отек и фиброз стромы, выраженная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью большого количества нейтрофильных гранулоцитов, с криптатами и крипт-абсцессами, а также фрагменты грануляционной ткани с выраженной полиморфноклеточной инфильтрацией).



Ввиду высокой активности заболевания, недостаточного ответа на ГИБТ начата терапия ГКС (преднизолон 90 мг в/в с постепенным снижением дозы по схеме) + ципрофлоксацин 1000 мг/сут, метронидазол 1500мг/сут, омепразол 40мг/сут, альбумин 20% №3 в/в, ликферр 5 мл №10 в/в, спазмолитики, модулен 500 мл/сут.  
16.02.2024 выполнено очередное введение устекинумаба 90 мг, п/к.



25.02.2024г проведен консилиум в составе врачей гастроэнтерологов, хирургов. С учетом *высокой активности заболевания, сохранения высокой эндоскопической активности, рекомендовано эскалировать терапию до двойной биологической терапии* (упадацитиниб 45 мг в сутки для индукции ремиссии в течение 12 нед, затем 30 мг в сутки для противорецидивной терапии, продолжить устекинумаб 90 мг 1 раз в 8 нед.)

\*07.03.24г.: выписан в относительно удовлетворительном состоянии с рекомендациями.  
27.04.24г.: повторно госпитализирован с целью индукции упадацитиниба, выполнено очередное введение устекинумаб 90 мг, п/к.

## Заключительный диагноз:

**Основной:** Болезнь Крона, илеоколит с поражением верхних отделов ЖКТ, пенетрирующая форма, хроническое непрерывное течение, высокая клиничко-эндоскопическая активность (CDAI 385 баллов, SES-CD 21 балл). Периаанальное поражение: парапроктит. Дренирование парапроктита от 30.11.2016 года. Пластика параректального свища 12.2016 года. Стероидозависимость. Неэффективность инфликсимаба (05.2019 - 02.2022 г). Неэффективность ведолизумаба (03.2022 - 01.2023г.). На терапии устекинумаб (инициация с 04.2023г., оптимизация терапии в режиме 1 раз в 8 нед с 12.2023г по настоящее время), потеря ответа на устекинумаб. Инициация упадацитиниб 45 мг/сут с 03.05.2024г.

**Внекишечные проявления:** периферическая артропатия.

**Осложнение:** Стриктура терминального отдела подвздошной кишки, компенсированная. Белково-энергетическая недостаточность 1 степени. Анемия смешенного генеза легкой степени тяжести.

## Рекомендации:

- Продолжить прием Преднизолона 5 мг по схеме: 20 мг (4 таб) до 13.05.24, далее снижение дозировки каждый вторник на 2.5 мг (1/2 таб.) до 2 таб., далее по 1/4 таб., в неделю до полной отмены.
- Продолжить введение устекинумаба 90 мг п/к 1 раз в 8 недель. (Введение 22.06.2024г.)
- Упадацитиниб (РАНВЭК) 45 мг (3 таблетки) однократно утром - 12 недель (до 25.07.24 включительно, далее - поддерживающая терапия 30 мг/сут).
- Рабепразол 20 мг 1 таб. 1 раз в день, на фоне приема ГКС.
- Мебеверин 200 мг по 1 таб. 2 раза в сутки по требованию при боли в животе.
- Кальцефин Адванс 500 мг по 1 таб. 2 раза в сутки на фоне приема ГКС.
- Явка к гастроэнтерологу 22.05.24 г.

## Гастроэнтеролог (22.05.24)

**Клинически:** Улучшение самочувствия в виде снижения болевого абдоминального синдрома, стул 2 раза в сутки (5-6 тип по БШ кала) с единичной гематохезией, уменьшение частоты ложных позывов. Суставной синдром отрицает.

**Лабораторно:** WBC  $16.92 \cdot 10^9/\text{л}$ ; RBC  $4.94 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; PLT  $654 \cdot 10^9/\text{л}$ ; HGB 138 г/л; СОЭ 2 мм/ч. АЛТ 12 Ед/л, АСТ 17 Ед/л, билирубин общий 7.5 мкмоль/л, МНО 1,29, СРБ 10.7 г/л, общий белок 77 г/л. Рекомендовано продолжить терапию в полном объеме. Повторная явка 21.06.24г.

## Терапия пациента К.

