



Особенности подбора патогенетической терапии у пожилого коморбидного пациента с болезнью Крона

Л.В. Тарасова^{1,2}✉, Н.Ю. Кучерова^{1,3}, Д.А. Иванова¹, Ю.В. Цыганова¹

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

² БУ ЧР «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Россия;

³ БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер», Чебоксары, Россия

✉ tlarisagast18@mail.ru

Аннотация

В статье представлено описание клинического случая и обоснована значимость подбора патогенетической терапии у пожилого коморбидного пациента с воспалительным заболеванием кишечника – болезнью Крона.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, цитостатики, моноклональные антитела.

Для цитирования: Тарасова Л.В., Кучерова Н.Ю., Иванова Д.А., Цыганова Ю.В. Особенности подбора патогенетической терапии у пожилого коморбидного пациента с болезнью Крона. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (10): 19–22. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00490

Features of the selection of pathogenetic therapy in an elderly, comorbid patient with Crohn's disease

Larisa V. Tarasova^{1,2}✉, Nadezhda Yu. Kucheroва^{1,3}, Daria A. Ivanova¹, Julia V. Tsyganova¹

¹ Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

² Republic Clinical Hospital, Cheboksary, Russia;

³ Republic Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia

✉ tlarisagast18@mail.ru

Annotation

The article describes a clinical case and the importance of selecting pathogenetic therapy in an elderly comorbid patient with inflammatory bowel disease – Crohn's disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, glucocorticoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cytostatics, monoclonal antibodies.

For citation: Tarasova L.V., Kucheroва N.Yu., Ivanova D.A., Tsyganova Yu.V. Features of the selection of pathogenetic therapy in an elderly comorbid patient with Crohn's disease. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (10): 19–22 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00490

Введение

В последнее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) среди всех возрастных групп, включая множество пожилых и коморбидных пациентов [1]. Из-за хронического характера заболевания пациентам часто требуются ежедневная патогенетическая терапия основного заболевания для достижения клинико-эндоскопической ремиссии и предотвращения рецидива, а также терапия сопутствующих заболеваний, лечение которых бывает жизненно необходимо. Побочные лекарственные реакции в таких случаях ожидаемы и могут возникнуть при применении любого из классов препаратов, используемых для лечения ВЗК, включая аминосалицилаты, стероиды, иммуносупрессоры, а также ингибиторы фактора некроза опухоли- α [2].

Кроме того, полипрагмазия, которая определяется как одновременное назначение большого количества лекарств, в том числе необоснованно, возникает в случае несоблюдения клинических рекомендаций, стандартов и при игнорировании коллегиального решения о подборе терапии, проводимого в ходе мультидисциплинарного консилиума специалистов. С увеличением

полипрагмазии возрастает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий. Эта концепция уже получила большее признание как потенциальная клиническая проблема среди многих медицинских направлений [3]. По данным публикаций последний лет [4] полипрагмазия связана с ухудшением клинических исходов хронических заболеваний, вследствие увеличения нагрузки на терапию на печень и почки коморбидного пациента. Так, было показано, что у пациентов с болезнью Крона (БК), принимающих большое количество препаратов, повышалась активность колитического синдрома и снижалось качество жизни [5].

Наличие коморбидности у пациентов с ВЗК вызывает серьезную тревогу, поскольку сопутствующие заболевания могут отрицательно влиять как на самого пациента, так и вызвать сложности в подборе правильной лекарственной терапии во избежание полипрагмазии [6].

Далее в статье будет продемонстрирован клинический случай коморбидного пациента с БК с акцентом на подбор лекарственной терапии с позиции минимизации явления полипрагмазии, а также с применением подходов доказательной медицины.

Клинический случай

Пациент И., 74 года, ИМТ – 29 кг/м², страдающий болезнью Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, фаза язв, активное течение. Болезнь Крона была верифицирована в возрасте 73 лет, когда появились жалобы на боли в верхней части живота и правой подвздошной области, учащение стула до 6 раз в сутки, вздутие и урчание в животе независимо от приема пищи, снижение массы тела до 15 кг за последний год, выраженная общая слабость, снижение аппетита и повышенная утомляемость.

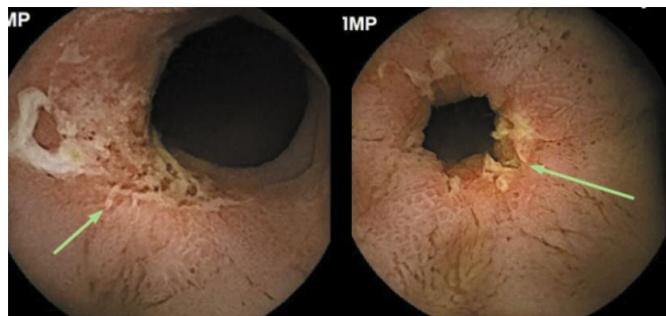
Из анамнеза болезни: с 2020 г. пациент отмечал неустойчивый стул без примесей до 2–3 раз в сутки, но врачам об этом не говорил, обследование кишечника соответственно не назначалось. В январе 2023 г. пациент стал отмечать периодический подъем температуры до 38°C и кожные высыпания в виде язвенных образований на коже предплечий, спины, груди, боковых поверхностях живота, достигавшие 1–2 см в диаметре, в последующем с тенденцией к слиянию и образованию огромных участков поражения с полигональными контурами, «подрытыми» краями, глубоким дном, с серозно-гнойным отделяемым, имеющим неприятный запах. Дерматолог рекомендовал пациенту мазь «Такролимус» в связи с подозрением на гангренозную пиодермию. Также пациент был направлен к гастроэнтерологу в региональный центр по диагностике и лечению ВЗК с подозрением на болезнь Крона. Пациент готов был проигнорировать назначение дерматолога, но в связи с появлением болевого синдрома в околопупочной области и диареи согласился на проведение капсульной эндоскопии, в ходе которой и были выявлены полуциркулярные изъязвления под фибрином в тонкой и подвздошной кишке, сужение просвета кишки в местах изъязвления, гиперемия окружающей слизистой, отечность терминального отдела подвздошной кишки (см. рисунок).

Результаты лабораторных исследований (фекальный кальпротектин 1700 мкг/г, СРБ 11 мг/л, гемоглобин 93 г/л, уровень лейкоцитов в сыворотке крови $10,5 \times 10^9$ /л) помогли верифицировать диагноз болезни Крона с поражением терминального отдела подвздошной кишки, фаза язв, тяжелая атака. Гангренозная пиодермия была расценена как аутоиммунное поражение кожи, связанное с активностью БК.

При назначении патогенетической терапии возникли вопросы, связанные с коморбидным профилем: пациент более 10 лет страдал сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и получал Метформин 2000 мг в сутки, а также хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и гипертонической болезнью, принимал индапамид 2,5 мг в сутки, периндоприл 4 мг в сутки, бисопролол 5 мг в сутки и аспирин 75 мг в сутки. Необходимо отметить, что у пациента имеется избыточная масса тела (ИМТ – 29 кг/м²), что наряду с наличием гипертонической болезни и СД2 свидетельствует о наличии метаболического синдрома и требует дополнительного изучения показателей липидного спектра, функционального

На капсульной эндоскопии выявлен эрозивно-язвенный процесс в терминальном отделе подвздошной кишки.

The colonoscopy revealed an erosive and ulcerative process in the terminal part of the ileum.



состояния печени, а также уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В ходе дообследования выявлена гиперхолестеринемия до 6,7 ммоль/л, гипертриглицеридемия до 2,1 ммоль/л, низкие показатели липопротеидов высокой плотности 0,9 ммоль/л. Показатели уровня мочевой кислоты в сыворотке крови находились по верхней границе нормы для мужчин – 419 мкмоль/л.

Необходимо отметить, что в связи с перенесенным ранее двухлодыжечным переломом правого голеностопного сустава перенес репозицию и остеосинтез, но по поводу развившейся посттравматической артропатии, сопровождаемой хроническим болевым синдромом, был вынужден не реже 4–5 раз в неделю принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (нимесулид, кеторолак) 5 мг в сутки, аспирин 75 мг в сутки.

С учетом пожилого возраста пациента, наличия компонентов метаболического синдрома, коморбидного профиля и тяжести течения БК с внекишечным проявлением в виде гангренозной пиодермии во избежание риска полипрагмазии происходил тщательный подбор схемы лекарственной терапии по двум направлениям: влияние на иммуноопосредованный механизм коморбидной патологии и подбор патогенетической и симптоматической терапии сопутствующих состояний и заболеваний.

Использование глюкокортикостероидов (ГКС) у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе с БК, включено в клинические рекомендации и стандарты и имеет высокую доказательную базу в связи с выраженным противовоспалительным эффектом. Также доказано, что ГКС обладают выраженным негативным влиянием на углеводный обмен, провоцируя стероид-индуцированные нарушения функции поджелудочной железы. Так, ГКС способствуют развитию инсулинорезистентности в скелетных мышцах путем регуляции ряда генов-мишеней GR, участвующих в каскаде передачи сигналов инсулина, что приводит к очевидному пострецепторному дефекту [7]. В эндокринной системе поджелудочной железы *in vivo* лечение ГКС приводит к вторичной гиперплазии β-клеток в попытке выработать достаточное количество инсулина для поддержания нормогликемии на фоне периферической

инсулинорезистентности в различных тканях-мишенях [8]. ГКС способны регулировать аспекты гомеостаза глюкозы в каждом органе-мишени, противодействуя прямому или косвенному действию инсулина, снижая при этом эффективность метформина и других сахароснижающих препаратов [9]. Исходя из перечисленных фактов назначение ГКС по поводу активного течения БК пациенту с СД 2 типа крайне нежелательно и требует коррекции иммуносупрессивной терапии с учетом особенностей обмена глюкозы.

Терапия цитостатиками (азатиоприн, меркаптопурин и др.) при СД также может спровоцировать нарушение гликемического профиля, вызвать неблагоприятные изменения со стороны печени и почек. В исследованиях последних лет доказано, что гепатотоксическое действие иммуносупрессорных препаратов, в частности азатиоприна, может усиливаться при СД2. Сахарный диабет может изменять метаболизм и выведение препарата, потенциально увеличивая риск токсичности и повреждения печени и почек. Так, у пациентов с СД при приеме азатиоприна наблюдались более значительные изменения показателей ферментов печени, демонстрирующие синергическую взаимосвязь между приемом цитостатического препарата и нарушенным обменом глюкозы [10].

НПВП ассоциируются с желудочно-кишечной токсичностью в виде повреждения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, вызывая энтеропатию и гастропатию, повышая риск рецидива ВЗК, особенно при длительном использовании и в высоких дозах [11]. При иммунной дисрегуляции, связанной с ВЗК, в слизистой оболочке кишки происходит повышение провоспалительных и снижение ингибирующих цитокинов [12]. Этот дисбаланс приводит к дальнейшему прогрессированию повреждения слизистой оболочки кишки. Одна из теорий предполагает, что прямое негативное воздействие на функцию слизистой оболочки, вызванное НПВП, усиливает уже существующую генетически детерминированную иммунную дисрегуляцию у пациентов с ВЗК [13]. Также усиление желудочно-кишечной токсичности связано со снижением продукции простагландинов (через оба пути циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ-2) и местное действие через взаимодействие фосфолипидов поверхностной мембраны и влияние на активность митохондрий [14]. Возможно, НПВП играют роль в активации воспалительных путей при ВЗК через аналогичные механизмы [15]. Препаратом выбора из группы НПВП для пациентов с ВЗК являются селективные ингибиторы ЦОГ-2-коксибы – эторикокиб, целекоксиб. Они считаются наиболее безопасными, с более низким риском рецидивирования заболевания по сравнению с неселективными НПВП [16]. Лечение эторикокибом не было связано с появлением осложнений, связанных с ВЗК и другими заболеваниями ЖКТ [17].

Учитывая возраст пациента, иммуноопосредованный кожный процесс в виде гангренозной пиодермии, СД2, ХИБС, ГБ для помощи в определении дальнейшей так-

тики ведения и исключения риска полипрагмазии был осуществлен мультидисциплинарный консилиум специалистов регионального центра по диагностике и лечению ВЗК Чувашской Республики совместно со специалистами ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» (телемедицинская консультация). С учетом имеющихся данных и сопутствующего коморбидного фона в качестве иммуносупрессивной патогенетической терапии была рекомендована схема лечения top down с использованием полностью человеческого моноклонального антитела IgG, специфически ингибирующего интерлейкина 12 и 23 в дозе 390 мг внутривенно капельно однократно с последующим поддерживающим введением препарата по 90 мг подкожно раз в 8 недель. Устекинумаб был выбран в связи с подтвержденным благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и быстрым противовоспалительным эффектом, долгосрочной эффективностью, что оптимально для пожилых коморбидных пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями [18]. В ходе проведенных клинических исследований подтверждено, что профиль безопасности устекинумаба остается благоприятным в течение 4 лет долгосрочного периода наблюдений у пациентов с язвенным колитом и 5 лет у пациентов с болезнью Крона [19]. Эффективность и безопасность устекинумаба при БК были оценены в клинических испытаниях UNITI-1, UNITI-2, IM-UNITI, UNITI LTE [2, 3] и подтверждены в реальной клинической практике в многочисленных ретроспективных и проспективных исследованиях.

На фоне терапии моноклональным антителом устекинумабом было проведено контрольное обследование пациента через 3 месяца после начала терапии, которое показало эффективность проводимого лечения. Помимо уменьшения частоты стула до 1–2 раз в сутки, происходило полное купирование абдоминального болевого синдрома и лихорадки, приостановилось снижение массы тела, а также наблюдалось значительное улучшение со стороны кожных покровов.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует подходы к оптимальному выбору лекарственных препаратов у коморбидных пациентов с ВЗК во избежание полипрагмазии. Эти результаты указывают на то, что больше не означает лучше, и подчеркивают важность усовершенствованных алгоритмов лечения для оптимизации ведения пациентов с ВЗК. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют отнести ингибиторы интерлейкина 12/23 (устекинумаб) к препарату выбора у коморбидных пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Zhao M, Gonczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021;15(9):1573-87. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab029
- Cross RK, Wilson KT and Binion DG. Polypharmacy and Crohn's disease. *Alimentary Pharmacol & Therapeutics*. 2005;21:1211-1216. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02429.x
- Sheikh-Taha M, Asmar M. Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States. *BMC Geriatr* 2021; 233. DOI: 10.1186/s12877-021-02183-0
- Sergi G, De Rui M, Sarti S, Manzato E. Polypharmacy in the elderly: can comprehensive geriatric assessment reduce inappropriate medication use? *Drugs Aging* 2011;28(7):509-18. DOI: 10.2165/11592010-00000000-00000
- Wang J, Nakamura TI, Tuskey AG, Behm BW. Polypharmacy is a risk factor for disease flare in adult patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort study. *Intest Res* 2019;17(4):496-503. DOI: 10.5217/ir.2019.00050
- Mosli MH, Alshahfi M, Alsanee MN et al. Multimorbidity among inflammatory bowel disease patients in a tertiary care center: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022;487. DOI: 10.1186/s12876-022-02578-2
- Bauerle KT, Harris C. Glucocorticoids and Diabetes. *Mo Med* 2016 Sep-Oct;113(5):378-83.
- Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015;872:99-126. DOI: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5
- Селимов А.Ю., Елисева Л.Н., Куринная В.П., Оранский С.П. Нарушения обмена глюкозы у пациентов, принимающих глюкокортикоиды: особенности клинических проявлений и коррекции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(1):209-218. Selimov A.Yu., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Oransky S.P. Glucose metabolism disorders in patients taking glucocorticosteroids: features of clinical manifestations and correction. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(1):209-218 (in Russian).
- Ghassemi F, Ardeshir RA, Ahmadi G, Hoshmandi A. Azathioprine effects on kidney and liver in diabetic rats. *World J Pharmaceutical research* 2014;3(2):1559-67.
- Ananthkrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 Mar 6;156(5):350-359. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007
- Xu XR, Liu CQ, Feng BS, Liu ZJ. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 Mar 28;20(12):3255-64. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3255
- Meyer AM, Ramzan NN, Heigh RI, Leighton JA. Relapse of inflammatory bowel disease associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 2006;51(1):168-72. DOI: 10.1007/s10620-006-3103-5
- Takeuchi K, Smale S, Premchand P et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):196-202. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00980-8
- Why NSAIDs Are Bad for Crohn's and Ulcerative Colitis [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.verywellhealth.com/nsaids-non-steroidal-anti-inflammatories-and-ibd-1941656>. Дата доступа: 16.09.2024.
- Садыгова Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):101-105. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105
- Sadygova G.G. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases: arthropathies and arthritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):101-105. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-101-105 (in Russian).
- El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):311-7. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00384.x
- Mocci G, Tursi A, Onidi FM et al. Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: Evolving Paradigms. *J Clin Med* 2024; 13(5):1519. DOI: 10.3390/jcm13051519
- Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab to treat Crohn's disease. *Gastroenterol y Hepatol (English Edition)* 2017;40(10):688-98. DOI: 10.1016/j.gastre.2017.08.003

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Лариса Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; зав. отд. гастроэнтерологии, БУ «Республиканская клиническая больница». E-mail: tlarisagast18@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1496-0689

Кучерова Надежда Юрьевна – аспирант каф. госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; врач-кардиолог консультативной поликлиники БУ «Республиканский кардиологический диспансер». E-mail: nadezda_kan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9500-3719

Иванова Дарья Альбертовна – ординатор, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: dashken690@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7516-776X

Цыганова Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru

Поступила в редакцию: 25.09.2024

Поступила после рецензирования: 04.10.2024

Принята к публикации: 10.10.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Tarasova – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ulyanov Chuvash State University; Republic Clinical Hospital. E-mail: tlarisagast18@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1496-0689

Nadezhda Yu. Kucherova – Graduate Student, Ulyanov Chuvash State University; cardiologist, Republic Cardiology Dispensary. E-mail: nadezda_kan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9500-3719

Daria A. Ivanova – Resident, Ulyanov Chuvash State University. E-mail: dashken690@yandex.ru ORCID: 0000-0001-7516-776X

Julia V. Tsyganova – Cand. Sci. (Med.), Ulyanov Chuvash State University. E-mail: j.v.tsyganova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8339-9496

Received: 25.09.2024

Revised: 04.10.2024

Accepted: 10.10.2024