

ysis: The advantage of endoscopic Mayo score 0 over 1 in patients with ulcerative colitis. BMC Gastroenterol. 2022;22:92. doi:10.1186/s12876-022-02157-5.

15. Weh J., et al. Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77(1):79–84.

УДК: 616.34-002.44-053.2-08:615.33

## УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО К ИНФЛИКСИМАБУ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕВОЧКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТАГОНИСТА ИНТЕГРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Хаджиева З.У.<sup>1</sup>, Камилова А.Т.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральное-Азиатский университет, медицинская школа, г. Ташкент,

<sup>2</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

### ХУЛОСА

**Тадқиқот мақсади.** Инфликсимаб терапияси-га чидамли, Ўзбекистонда интегрин рецепторлари антагонисти (ведолизумаб) билан муваффақиятли даволанган қиз болада ярали колитнинг клиник ҳолатини тақдим этиш ва ушбу ёндашувнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш.

**Тадқиқот материаллари ва усуллари.** Клиник ва анамнестик таҳлил, лаборатория ва инструментал текширув ўтказилди (ОАК, ОАМ, биокимёвий қон таҳлили, ферритин, нажасли калпротектин, копрограмма, серологик маркерлар, қорин бўшлигининг ултратовуш текшируви, МРТ, қўлларнинг рентгенографияси). Касаллик фаоллиги PUCAI шкаласи ёрдамида баҳоланди.

**Хулоса.** Тақдим этилган клиник ҳолат ведолизумабнинг оғир стероидга боғлиқ ярали колит билан оғриган, стандарт даволаш усулларига, шу жумладан 5-аминосалицилатлар ва ТНФа қарши дориларга чидамли болада самарадорлиги ва хавфсизлигини кўрсатади. Касаллик фаоллиги индексининг (PUCAI) 0 баллгача пасайиши ва узоқ вақт давомида ижобий динамикани сақлаб қолиш билан тасдиқланган клиник ва эндоскопик ремиссиянинг тезкор ютуғи ведолизумабнинг болалар гастроэнтерологиясида мақсадли биологик дори сифатида юқори салоҳиятидан далолат беради. Педиатрия популяциясида чекланган клиник тажрибага ва кенг рандомизацияланган синовларнинг йўқлигига қарамай, натижалар ведолизумабни оптимал режимларни, терапия давомийлигини ва хавфсизлигини узоқ муддатли баҳолашни аниқлаш учун кўп марказли истиқболли тадқиқотларда кейинги ўрганиш зарурлигини тасдиқлайди.

**Калит сўзлар:** ярали колит, умумий шакли, гормонга боғлиқ вариант, минимал фаоллик даражаси, доимий равишда такрорланадиган курс, озиқ-овқат аллергияси, дисахаридаза этишмовчилиги.

### SUMMARY

**Objective.** To present a clinical case of ulcerative colitis in a girl who was resistant to infliximab therapy and was successfully treated with an integrin receptor antagonist (vedolizumab) in Uzbekistan, as well as to assess the effectiveness and safety of this therapeutic approach.

**Materials and methods.** A clinical and anamnestic analysis was performed along with a comprehensive laboratory and instrumental examination, including complete blood count, urinalysis, biochemical blood tests, ferritin level, fecal calprotectin, stool analysis, serological markers, abdominal ultrasound, MRI, and hand X-ray. Disease activity was assessed using the PUCAI scale.

**Conclusion.** This clinical case demonstrates the effectiveness and safety of vedolizumab in a child with severe steroid-dependent ulcerative colitis resistant to standard therapies, including 5-aminosalicylic acids and anti-TNF agents. The rapid achievement of clinical and endoscopic remission, confirmed by a reduction of the PUCAI score to 0 and the maintenance of positive dynamics over a long follow-up period, indicates the high potential of vedolizumab as a targeted biological agent in pediatric gastroenterology. Despite the limited clinical experience in children and the lack of large randomized trials, the obtained results highlight the need for further investigation of vedolizumab in multicenter prospective studies to determine optimal treatment regimens, therapy duration, and long-term safety.

**Keywords:** ulcerative colitis, total form, steroid-dependent variant, minimal activity, continuous-relapsing course, food allergy, disaccharidase deficiency.

Язвенный колит (ЯК) у детей является хроническим воспалительным заболеванием кишечника, характеризующимся прогрессирующим течением, частыми рецидивами, гормонозависимостью и ограниченной эффективностью стандартных схем лечения (5-аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, анти-TNF-препараты). В последние десятилетия отмечается не только рост распространённости ЯК среди детей, но и увеличение доли тяжёлых, рефрактерных к терапии случаев, что делает проблему особенно значимой для педиатрической гастроэнтерологии [1,2,3]. С 2017 по 2019 годы были опубликованы данные, показывающие перспективность применения ведолизумаба (VDZ) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), резистентными к стандартной терапии. В этих исследованиях клинический ответ достигался у 30-45% пациентов уже к 14-й неделе лечения, а к 1 году частота поддержания ремиссии составляла 45-60%. При этом профиль безопасности препарата признавался удовлетворительным [4-6]. В период с 2020 по 2025 годы накоплены новые доказательные данные, подтверждающие эффективность и безопасность ведолизумаба у детей. Так, систематические обзоры и многоцентровые исследования показали, что у пациентов с ЯК НВЗК клиническая ремиссия достигалась примерно у 48-53% к 22-й неделе и у 45% к 1 году терапии [7]. Европейские проспективные исследования выявили, что через 54 недели полная клиническая ремиссия без стероидов наблюдалась у 47% пациентов [8]. Многоцентровое ретроспективное исследование в Японии (дети  $\leq 18$  лет) также подтвердило высокую эффективность и безопасность ведолизумаба: клиническая ремиссия фиксировалась у 65-79% пациентов в разные сроки наблюдения, серьёзных побочных эффектов не зарегистрировано [9]. Несмотря на положительные международные результаты, сохраняются важные ограничения. Во-первых, в Центральной Азии, включая Узбекистан, отсутствует достаточный опыт применения ведолизумаба у детей, что затрудняет объективную оценку его эффективности в региональных условиях. Во-вторых, препарат официально не зарегистрирован для использования в педиатрической практике в Узбекистане, что существенно ограничивает его доступность. Наконец, сохраняется необходимость проведения дальнейших проспективных рандомизированных исследований для уточнения долгосрочной эффективности и безопасности ведолизумаба в детской популяции. Таким образом, публикация клинических случаев применения ведолизумаба у детей с тяжёлым язвенным колитом в Узбекистане имеет научную и практическую значимость, так как позволяет дополнить международные данные и способствует адаптации современных биологических методов терапии к региональной клинической практике.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентка: девочка 8 лет (на момент начала

наблюдения) с анамнезом пищевой аллергии (на молочные продукты) и дисахаридазной недостаточности. Первый эпизод кровавой диареи возник в возрасте 4 лет: стул 6-8 раз/сут, сопровождался болями в животе. Лабораторные данные: повышение С-реактивного белка (45 мг/л), анемия (гемоглобин 90 г/л), фекальный кальпротектин 2000 мкг/г. УЗИ кишечника: утолщение подслизистого слоя от восходящей ободочной до сигмовидной кишки. По данным УЗИ органов брюшной полости отмечались вторичные изменения поджелудочной железы (умеренное повышение эхогенности, неоднородность паренхимы без расширения протока), печень была слегка увеличена, но с сохранением однородной структуры и нормальной гемодинамики. Селезёнка без значимых отклонений. МРТ органов грудной клетки не выявило очаговых и инфильтративных изменений в лёгких, размеры лимфатических узлов средостения оставались в пределах нормы. На рентгенограмме определялось соответствие костного возраста примерно 7 годам, что отставало от календарного на 11 месяцев, при этом признаков патологической синостозии или асинхронии не обнаружено. Колоноскопия: тотальная гиперемия слизистой толстой кишки с контактной кровоточивостью, множественные язвенные дефекты от поперечной ободочной до прямой кишки. Гистология (биопсии от восходящей ободочной до слепой кишки): хроническое воспаление, крипт-абсцессы, базальный плазмоцитоз. Диагноз: язвенный колит, тотальная форма (PUCAI – 55 баллов, умеренная активность).

*Первичная терапия:* До госпитализации принимала только пробиотики. Из анамнеза прием месалазина (5-аминосалициловая кислота, 50 мг/кг/сут) – без эффекта. Глюкокортикостероиды (преднизолон 1 мг/кг/сут) обеспечили ремиссию, но при снижении дозы возникали обострения (гормонозависимость). Инфликсимаб (Remicade®) в дозе 5 мг/кг индукционно, с эскалацией до 10 мг/кг каждые 5 недель, не дал устойчивого ответа (PUCAI >30). ИФА подтвердил антитела к инфликсимабу (>10 мкг/мл).

*Коррекция терапии:* после этического одобрения и информированного согласия родителей назначен ведолизумаб (Entyvio®) в дозе 200 мг (10 мг/кг), внутривенно: 0-я, 2-я, 6-я недели, далее каждые 8 недель. Мониторинг: ежемесячная оценка PUCAI, СРБ, фекальный кальпротектин, гемоглобин; колоноскопия на 14-й неделе; рентгенография кистей для оценки костного возраста.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После первой дозы ведолизумаба (0-я неделя): частота стула снизилась до 3-4 раз/сут, боли уменьшились, PUCAI – 35 баллов. После второй дозы (2-я неделя): полная ремиссия (PUCAI = 0), стул 1 раз/сут, СРБ <5 мг/л, фекальный кальпротектин <50 мкг/г, гемоглобин 105 г/л. К 6-й неделе: гемоглобин 115 г/л, остальные показатели стабильны. Колоноскопия (14-я неделя): заживление слизистой (Mayo score 0-1). На

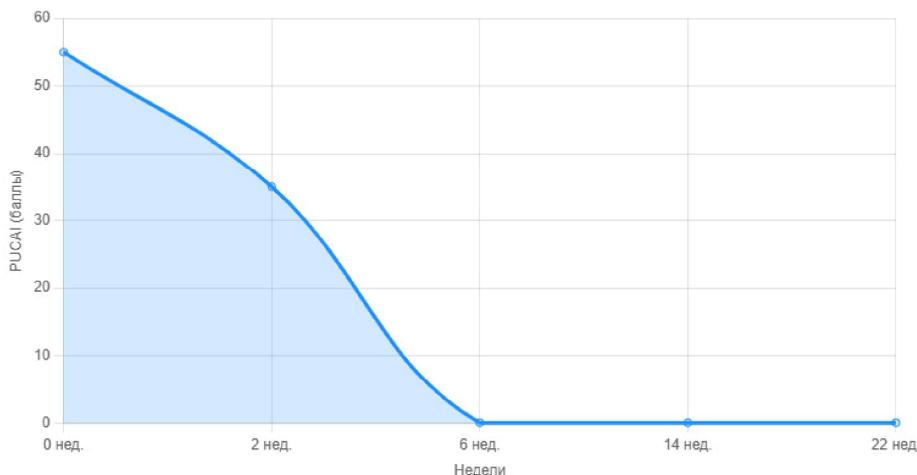
22-й неделе: ремиссия сохраняется, гемоглобин 125 г/л, вес +2 кг, рост соответствует 50-му перцентилю по костному возрасту. Побочные эффекты отсутствуют.

Таблица 1

Динамика ключевых клинических и лабораторных показателей

| Показатель                      | 0 нед. | 2 нед. | 6 нед. | 14 нед. | 22 нед. |
|---------------------------------|--------|--------|--------|---------|---------|
| PUSA1 (баллы)                   | 55     | 35     | 0      | 0       | 0       |
| Частота стула (раз/сут)         | 6–8    | 3–4    | 1      | 1       | 1       |
| СРБ (мг/л)                      | 45     | 20     | <5     | <5      | <5      |
| Фекальный кальпротектин (мкг/г) | 2000   | 800    | <50    | <50     | <50     |
| Гемоглобин (г/л)                | 90     | 105    | 115    | 120     | 125     |

Динамика PUSA1 под терапией ведолизумабом



Данный клинический случай демонстрирует успешное применение ведолизумаба у ребёнка с тотальным ЯК, резистентным к инфликсимабу, в условиях ограниченного доступа к биологическим препаратам в Узбекистане. Результаты согласуются с международными данными: систематический обзор [1] показал ремиссию у 48–53% детей через 22 недели, японское исследование [2] – у 79,2% на 14-й неделе, VEDOKIDS (педиатрическое, многоцентровое, проспективное когортное исследование) [3] – без стероидов, ремиссию у 47% через 54 недели. Наша пациентка достигла ремиссии на 2-й неделе (PUSA1 = 0), что быстрее, чем средние сроки (4-6 недель) в литературе, возможно, из-за индивидуальной чувствительности к  $\alpha 4\beta 7$ -блокаде.

Преимущества ведолизумаба: gut-селективность снижает системные риски (инфекции, онкология), что критично для детей с длительной гормонозависимостью. В отличие от инфликсимаба, где антитела выявлялись у 20-30% пациентов [4], ведолизумаб имеет низкую иммуногенность

(<10%). В нашем случае антитела к инфликсимабу подтвердили его неэффективность, тогда как ведолизумаб не индуцировал антитела за 22 недели.

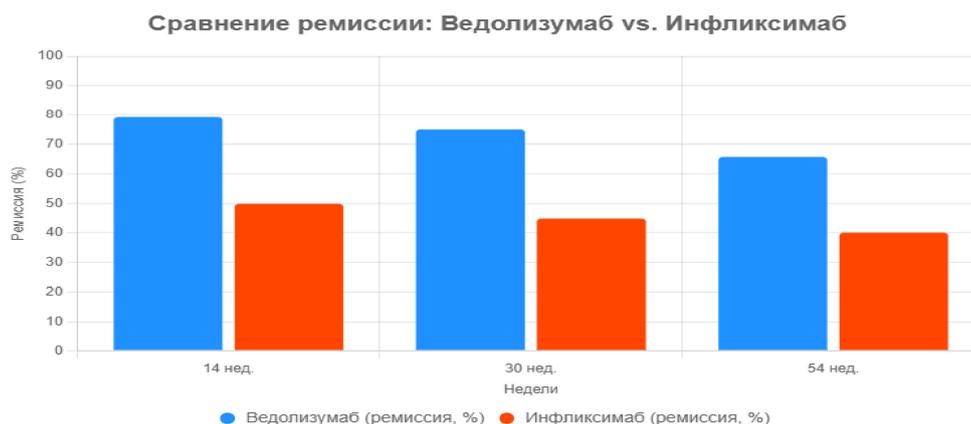
Ограничения: одиночный случай, отсутствие контроля, короткий фоллоу-ап (<1 года), отсутствие генетического анализа (напр., HLA-типирование). Пищевая аллергия могла модулировать симптомы, требуя диетической коррекции. Ведолизумаб имеет более медленное начало действия (2–6 недель) по сравнению с JAK-ингибиторами (1-2 недели), но его ретенция выше (65% vs. 50% на 1 год) [5].

В Узбекистане доступ к ведолизумабу ограничен: стоимость (~2000 USD/доза) и отсутствие регистрации исключают его для 70-80% пациентов с ВЗК (локальные данные) [9]. Это подчёркивает необходимость локальных исследований, включая фармакоэкономический анализ и оценку культурных факторов (напр., диета). Перспективы: комбинация с JAK-ингибиторами (упадацитиниб) или тофацитиниб для резистентных случаев.

Таблица 2

Сравнение эффективности ведолизумаба и инфликсимаба в педиатрическом ЯК

| Параметр                           | Ведолизумаб [1–3] | Инфликсимаб [4] |
|------------------------------------|-------------------|-----------------|
| Клиническая ремиссия (22 нед., %)  | 48–79             | 40–60           |
| Стероид-free ремиссия (54 нед., %) | 47                | 35–50           |
| Иммуногенность (%)                 | <10               | 20–30           |
| Серьезные побочные эффекты (%)     | 0–5               | 5–15            |



## ВЫВОД

Применение ведолизумаба у детей с тяжёлыми формами язвенного колита представляется безопасным и эффективным. Однако ограниченная доступность препарата и трудности с его официальной регистрацией в Узбекистане создают дефицит данных для объективной оценки эффективности в широкой педиатрической популяции. В связи с этим необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования для уточнения эффективности и безопасности ведолизумаба у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджиева З.У., Камилова А.Т., Камилова С.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: Обзор с акцентом на практику в странах с низким и средним уровнем дохода. Педиатрия. Научно-практический журнал. № 4.2022. Приложение 2. ISSN 2091-5039. стр 135.
2. Bar G., Rawsthorne P., Kierkus J., et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Pediatric Patients With Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(4):482–490. doi:10.1097/MPG.0000000000003385.
3. Conrad M.A., Rosh J.R. Vedolizumab therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(7):30. doi:10.1007/s11894-018-0639-y.
4. Ledder O., Lemberg D.A., Day A.S. Clinical utility of vedolizumab in the treatment of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818783606. doi:10.1177/1756284818783606.
5. Martinelli M., Cucchiara S., Ruemmele F.M., et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Pediatric Ulcerative Colitis: Results From the Prospective Multicenter VEDOKIDS Study. *J Crohns Colitis.* 2025;19(2):150–162. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad289.
6. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(10):1179–1207. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005.
7. Singh N., Rabizadeh S., Greer K., et al. Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric inflammatory bowel disease: a multi-center retrospective review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):419–425. doi:10.1097/MPG.0000000000001192.
8. Uhlig H.H., Schwerdt T., Koletzko S., et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014;147(5):990–1007. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.023.
9. Yamamoto H., Sato T., Hagiwara S., et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Retrospective Study in Japan. *Intest Res.* 2023;21(3):296–306. doi:10.5217/ir.2023.00130.