

ОПТИМИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А., Кирова М.В., Орлова Н.В., Парфенов А.И.

*ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр
Департамента здравоохранения г.Москвы*

В настоящее время в России зарегистрировано два ГИБП для лечения ЯК – инфликсимаб и голимумаб. Наибольший опыт применения инфликсимаба (ИФЛ) показывает, что, несмотря на высокую эффективность, у части больных ВЗК (до 20-30%) развивается приобретенная вторичная потеря ответа на препарат. На развитие вторичной потери на антицитокиновую терапию влияют следующие причины: нерегулярность введения препарата, монотерапия моноклональными антителами, исходно высокий уровень ФНО- α и низкий уровень альбуминов, наличие антител к препарату, активация оппортунистической инфекции, а также изменение патогенеза заболевания по мере его прогрессирования с уменьшением роли ФНО- α и сдвигом баланса в сторону других провоспалительных цитокинов. Появление в настоящее время в арсенале гастроэнтерологов голимумаба (ГЛМ) расширило возможности лечения больных ЯК в случае развития вторичной потери ответа на терапию анти-ФНО- α или развитии нежелательных явлений на ИФЛ.

Данный клинический демонстрирует, что после отмены ИФЛ существует риск рецидива заболевания, который согласно литературным данным составляет 50 %. Приведенный пример, также продемонстрировал, что ГЛМ хорошо переносится у пациентов с развившимися нежелательными явлениями на ИФЛ в виде анафилаксии. Это обусловлено тем, что ГЛМ полностью человеческий ингибитор ФНО- α . Голимумаб является новым, эффективным ингибитором ФНО- α , применение которого может способствовать оптимизации терапии ЯК.

Ключевые слова: биологическая терапия, голимумаб, потеря ответа, язвенный колит.

OPTIMIZATION OF BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS (case report)

Knyazev O., Kagramanova A., Fadeeva N., Kirova M., Orlova N., Parfenov A.

Summary. Now in Russia registered two biological drugs for the treatment of UC is infliximab and golimumab. The largest experience with the use of infliximab (IFX) shows that, despite the high efficiency, in some patients the IBD (20-30%) will develop acquired secondary loss of response to the drug. The development of secondary loss of anti-cytokine therapy is influenced by the following causes - irregular administration of the drug, monotherapy with monoclonal antibodies, initial high levels of TNF- α and low albumin, the presence of antibodies to the drug, activation of opportunistic infections, and changes in pathogenesis of the disease. The appearance at present in the arsenal of gastroenterologists of golimumab (GLM) has expanded the possibilities of treatment of patients with UC in the case

of secondary loss of response to therapy with anti-TNF- α or the development of adverse events on IFX. This clinical case shows that after discontinuation IFX, there is a risk of recurrence of the disease, which according to the literature is 50 %. The example also demonstrated that GLM is well tolerated in patients who develop adverse events on IFX in the form of anaphylaxis. This is because GLM are fully human inhibitor of TNF- α . Golimumab is a new, effective inhibitor of TNF- α , which may help to optimize therapy in UC.

Keywords: biological therapy, golimumab, loss of response, ulcerative colitis.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), совершившие революцию в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), получают все более широкое распространение в лечении больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). В настоящее время в России зарегистрировано два ГИБП для лечения ЯК – инфликсимаб и голимумаб. Наибольший опыт применения инфликсимаба (ИНФ) показывает, что несмотря на высокую эффективность, у части больных ВЗК (до 20-30%) не удается достичь клинического улучшения (первичная неэффективность) или же у них развивается приобретенная лекарственная резистентность (вторичная неэффективность, «ускользание» эффекта, вторичная потеря ответа). Потребность в интенсификации дозы составляет 3,9% случаев на пациента/в месяц при язвенном колите и 1,4% – при болезни Крона [1]. Вторичная потеря ответа на инфликсимаб отмечается в 15% случаев при ЯК [2]. При болезни Крона ежегодный риск потери ответа составляет 13% для инфликсимаба и 24% для адалимумаба [3]. Следует отметить, что на развитие вторичной потери на антицитокиновую терапию влияют следующие причины – нерегулярность введения препарата, монотерапия моноклональными антителами, исходно высокий уровень ФНО- α и низкий уровень альбуминов, а также наличие антител к препарату [4]

Это обстоятельство ставит перед врачом следующие вопросы – какова природа ускользания эффекта в каждом конкретном случае? Как подтвердить вторичную потерю ответа? Какова тактика дальнейшего ведения больного?

Согласно последним исследованиям, в числе причин вторичной потери ответа могут быть активация оппортунистической инфекции [5], а также изменение патогенеза заболевания по

мере его прогрессирования с уменьшением роли ФНО- α и сдвигом баланса в сторону других провоспалительных цитокинов [4].

Вероятнее всего, вторичная неэффективность анти-ФНО- α терапии напрямую связана с потенциальной иммуногенностью ГИБП, а образовавшиеся антитела к ГИБП могут снизить эффективность биопрепаратов и/или вызвать неблагоприятные события. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что все ГИБП обладают иммуногенностью, не зависящей от структуры молекулы ингибиторов ФНО- α . Так, частота образования антител к инфликсимабу (АТИ), состоящему на 25% мышинового белка в вариабельном участке (Fv), составляет от 4% до 28% [6], антитела к адалимумабу возникают в 0,04-87% случаев [7].

Иммуногенность, обусловленная иммунным ответом на чужеродный белок, приводит к снижению терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови больных и является одной из причин отсутствия клинического ответа на проводимую антицитокиновую терапию и/или снижение ее эффективности [8, 9].

Высокий уровень АТИ сильно коррелирует с постепенной утратой эффективности, связанной со снижением концентрации препарата в сыворотке крови ниже терапевтического диапазона, или даже его отсутствием в сыворотке крови больных, что в конечном итоге ведет к неблагоприятному клиническому исходу [9-13].

Уровень АТИ можно использовать как для косвенной оценки изменения концентрации ИНФ в сыворотке крови, так и для оценки возможного риска потери ответа на терапию ИНФ и развития инфузионных осложнений [14]. Инфузионные реакции, которые могут быть угрожающими для жизни, чаще встреча-

ются у больных, в сыворотке крови которых присутствуют высокие титры АТИ [11]. Следует отметить, что острые тяжелые инфузионные реакции тесно связаны с образованием АТИ типа IgG, а не IgE, как считалось ранее. Наибольший риск посттрансфузионных реакций отмечается на 2-й инфузии, причем, даже отсутствие АТИ после 1-й инфузии не исключает развитие аллергических реакций [15]. Опубликованные данные, оценивающие связь между повышением уровня АТ к ГИБП и потерей ответа к антицитокиновой терапии противоречивы. В некоторых исследованиях установлена связь между высоким уровнем антител к препарату и постепенной утратой эффективности препарата [12], в тоже время имеются данные, что эффективность анти-ФНО- α и потеря ответа к ним не всегда зависят от уровня АТ [16].

Таким образом, лекарственный мониторинг способствует оптимизации лечения больных, получающих терапию анти-ФНО- α , и может быть полезен при принятии терапевтических решений в случае подозрения на потерю ответа от проводимой терапии, а также предотвратить развитие посттрансфузионных осложнений [8, 15]

В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ проводится изучение механизмов возникновения первичной и вторичной неэффективности антицитокиновой терапии, а также пути их преодоления. С этой целью обследовано 76 больных ВЗК, получавших ИНФ, из них 41 – с ЯК (23 мужчин, 18 женщин) и 35 – с БК (15 мужчин, 20 женщин). Возраст больных составил 16-70 лет, средний возраст – $37,8 \pm 2,5$ (M \pm m). Индукция проводилась по схеме 0-2-6, поддерживающая терапия через 8 недель в течение не менее одного года. Общее количество инфузий у больных составило от 4 до 26. Через 6 месяцев от начала терапии у 76 больных определяли уровень АТ к ИНФ в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью тест-систем “Bender Med systems” (Австрия). Из 76 больных ВЗК, получивших ИНФ, у 14 (18,4%) (4 – БК и 10 – ЯК) выявлен повышенный титр антител к этому препарату – от 69 до 314 Ед/мл (норма <5 Ед/мл), при среднем значении – $177,8 \pm 30,6$ Ед/мл. У больных ЯК средний уровень АТИ составил $190,0 \pm 37,2$ Ед/мл, а у больных БК – $111,8 \pm 46,9$ Ед/мл. В данной группе больных ВЗК средняя концентрация ИНФ в

сыворотке крови составила $1,3 \pm 0,6$ Ед/мл. В группе больных, имеющих средние значения АТИ $1,2 \pm 0,01$ Ед/мл, концентрация препарата была на порядок выше и составила $10,8 \pm 2,7$ мкг/мл. Таким образом, нами была установлена тесная корреляция между уровнем АТ к ИНФ и концентрацией препарата в сыворотке крови больных ЯК и БК ($r = -0,78$; $p < 0,001$).

Как мы уже отмечали, повышенный уровень АТ к ИНФ выявлен у 14 (18,4%) больных ВЗК, в то время как первичная и вторичная резистентность к ИНФ развились у 10 пациентов БК и ЯК (13,1 %) (таблица 1).

Повышение уровня АТИ напрямую было связано с ухудшением клинической и эндоскопической картины ЯК, повышением активности воспалительного процесса. В отделе патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ проводится изучение пути преодоления потери ответа с помощью культуры аллогенных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга. Ведение культуры МСК способствовало снижению уровня АТИ, преодолению вторичной неэффективности (феномена «ускользания») при проведении антицитокиновой терапии, и повышению чувствительности к ИНФ [17].

Таблица 1

Частота случаев язвенного колита и болезни Крона, резистентных к инфликсимабу

Диагноз	Число больных, получавших ИНФ (n)	Число больных, резистентных к ИНФ (n)	Сроки появления резистентности (n)	
			< 1 г	> 1 г
БК	35	5	1	3
ЯК	41	5	2	4
Всего	76	10	3	7

Персонализированный подход мог бы улучшить контроль за течением заболевания, а также, учитывая высокую стоимость ингибиторов ФНО- α , мониторинг концентрации ИНФ и АТИ позволит повысить экономический эффект от терапии ГИБП.

Алгоритм диагностики и тактики дальнейшего введения при «ускользании» эффекта [7] представлен на рисунке 1. Как видно на схеме, наибольшая объективность лекарственно-

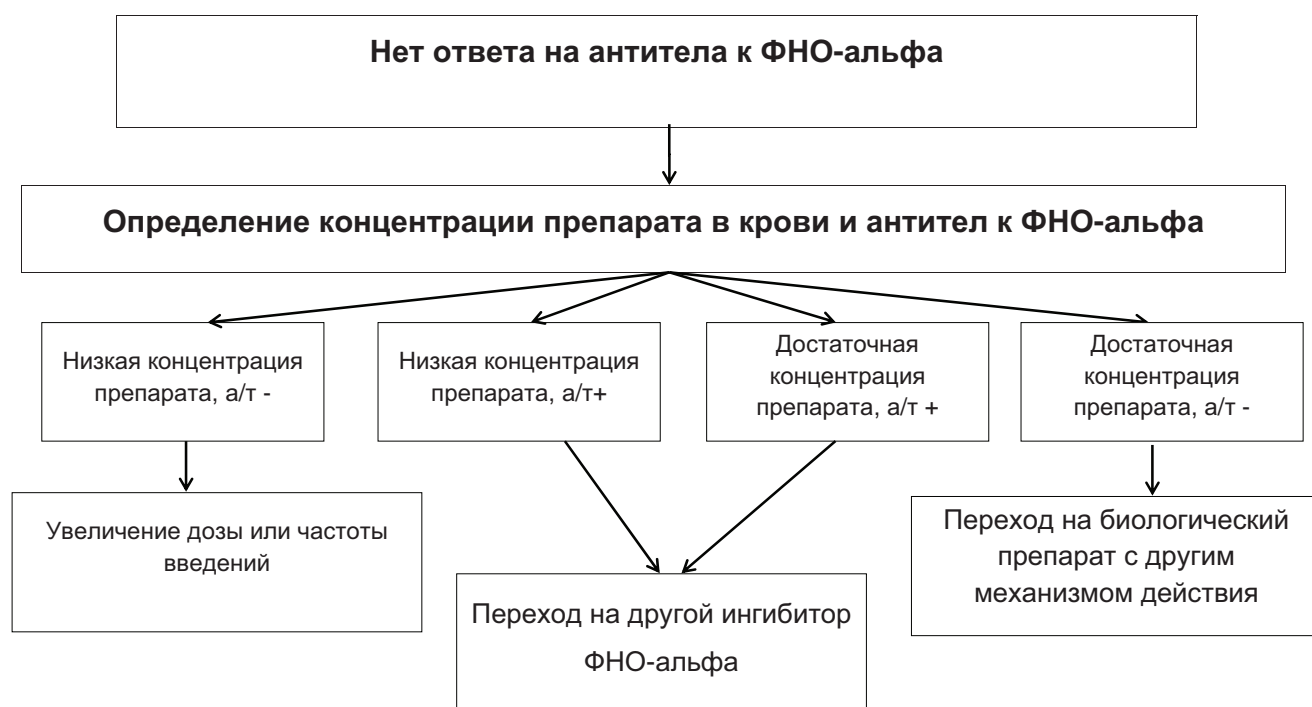


Рис. 1. Диагностика и тактика дальнейшего ведения больного на биологической терапии при потере ответа на анти-ФНО-альфа (Vincent F.B. et al. 2013)

го мониторинга обеспечивается сочетанным определением антител к препарату и остаточным его уровнем.

Пути преодоления вторичной неэффективности (потери ответа на терапию), в зависимости от остаточного уровня препарата в крови и наличия/отсутствия антител являются: оптимизация терапии, включающая увеличение дозы препарата и сокращение интервалов между инфузиями ГИБП, дополнительное назначение иммуносупрессоров или переход на другой анти-ФНО препарат. В настоящее время появилась возможность переключения на новый антиФНО – голимумаб.

Голимумаб (ГЛМ) – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО-α, обладающее высокой аффинностью к фактору некроза опухоли и стабильностью, что обеспечивает его высокую эффективность и более низкую иммуногенность. Препарат обладает таким же сродством к трансмембранному ФНО-α, как и все препараты, относящиеся к данной группе, но бо́льшим сродством к растворимому ФНО-α [17]. Голимумаб одобрен для клинического использования в ЕС и США в 2009 г., в РФ зарегистрирован в мае 2012 г.

Мы представляем клинический случай, демонстрирующий возможность перехода на другой ингибитор ФНО-α при развитии нежела-

тельных явлений на введение инфликсимаба.

Клинический случай. Больная П., 1983 г.р. 05.09.2014 г. поступила в отделение воспалительных заболеваний кишечника с жалобами на кашицеобразный стул до 1 раза в день, без крови и слизи.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное, повышенного питания. Кожные покровы чистые, склеры чистые, обычной окраски. Рост – 174 см. Вес – 70 кг. ИМТ=23.17. Нормальная масса тела. Подкожно-жировая клетчатка развита. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, ритм правильный, ЧСС=72 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Слизистая полости рта розовой окраски. Зев чистый. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот участвует в акте дыхания, при глубокой ориентировочной пальпации болезненный в проекции левой подвздошной области. Печень не пальпируется. Размеры 9×8×7 см. Желчный пузырь не пальпируется. Симптомы Кера, Ортнера отрицательные. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Анамнез заболевания. В 2003 году перенесла сальмонеллез, через 6 месяцев появились жалобы на боли в животе, жидкий стул до 5

раз в день с примесью крови в виде сгустков и слизи, подъем температуры тела до 38°C, боли в суставах (лучезапястные, коленные). При обследовании в 2004 году по данным колоноскопии: язвенный колит, левостороннее поражение. Больной выставлен диагноз: язвенный колит, левостороннее поражение, впервые выявленный, острая атака. Проводилась терапия сульфасалазином 4 гр. в сутки, местная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), затем противорецидивная терапия – сульфасалазин 2 гр/сут, месалазин местно 4 гр/неделю. Состояние больной улучшилось: стул до 2 раз в день, мягкооформленный, без крови и слизи, температура тела нормализовалась (36.6°C), отсутствуют боли в животе, в суставах. В 2005 - 2006 гг. у больной отмечались обострения ЯК до двух раз в год, которые купировались в/в введением ГКС с последующим приемом препаратов 5-АСК. От приема азатиоприна больная отказалась. По клиническим и лабораторно-инструментальным данным в 2006 году установлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное течение, средней степени тяжести, с наличием внекишечных проявлений: полиартрит.

В мае 2008 года в ЦНИИГ проведено обследование: КС от 05.05.2008 г. до купола слепой кишки: слизистая поперечно-ободочной, нисходящей, в/3 сигмовидной кишки незначительно гиперемирована с наличием эрозий. Сосудистый рисунок перестроен, местами отсутствует. Слизистая с/3 и н/3 сигмовидной кишки и прямой кишки гиперемирована, отечна, с наличием множественных эрозий и линейных и полигональных сливных изъязвлений, сосудистый рисунок отсутствует.

В связи с хроническим непрерывным течением ЯК принято решение о проведении антицитокиновой терапии ИНФ (Ремикейд). 13.05.2008 г. проведено обследование у фтизиатра, проба Манту отрицательная. В течение 2008 и 2009 гг. проводились инфузии инфликсимабом (проведено 8 инфузий, последняя – в июне 2009 г.) с положительным эффектом: у больной была достигнута клинико-эндоскопическая ремиссия. От дальнейшего приема препарата больная отказалась в связи с планируемой беременностью.

В марте 2010 г. госпитализирована в МКНЦ (ЦНИИГ) для обследования и лечения в связи с обострением заболевания: вновь появился

частый, до 6 раз в день, жидкий стул с примесью крови и слизи, боли в животе, боли в суставах. Проведено обследование: ректосигмоскопия – выраженная активность язвенного колита, колоноскопия (КС): язвенный колит, проктосигмоидит, умеренная активность, гистологическое исследование – хронический выраженный колит. Начата терапия: азатиоприн 150 мг, преднизолон – 60 мг в сутки с постепенным снижением дозы до полной отмены, салофальк в дозе 4 гр/сут. На фоне приема азатиоприна отмечает выпадение волос, в связи с чем прием препарата был отменен. В течение 2011 г. и 6 месяцев 2012 г. самочувствие оставалось удовлетворительным: стул оформленный, 1 раз в сутки, без крови и слизи. Отметила ухудшение состояния с лета 2012 г., когда постепенное увеличилась частота ложных позывов к дефекации до 10 раз в сутки и количество крови в кале, с лета 2013 г. присоединилось повышение температуры до 37,2°C, урчание и вздутие живота. Самостоятельно возобновила прием салофалька в дозе 3 гр/сут, на фоне чего сохранялся жидкий стул и ложные позывы до 10 раз в сутки с выделением кровянистой слизи. В сентябре 2013 г. проводилось стационарное лечение в отделении патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ с диагнозом: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное средне-тяжелое течение, стадия обострения. Хроническая железодефицитная анемия. Проведено обследование: КС от 26.09.2013 г.: эндоскоп проведен в проксимальные отделы сигмовидной кишки. Слизистая прямой кишки и дистальных отделов сигмовидной кишки отечна, гиперемирована, с наличием множественных точечных геморрагий и множественных язв различной формы (щелевидных, овальных и неправильной формы). Контактная кровоточивость умеренная. Слизистая проксимальных отделов толстой кишки на осмотренных участках очагово гиперемирована, умеренно отечна. Сосудистый рисунок местами деформирован, местами смазан. Контактная кровоточивость отсутствует. Складки слизистой утолщены за счет отека. Просвет кишки не деформирован. Тонус кишки нормальный. Заключение: язвенный колит, умеренная активность. Биопсия: гистологическое заключение: язвенный колит, активная фаза. Проведено лечение: препараты 5-АСК, ГКС 60 мг, микроклизмы с ГКС 30 мг – 2 раза в день, коррекция водно-электролит-

ных нарушений, препараты железа. На фоне лечения незначительная положительная динамика: частота стула уменьшилась до 5-6 раз в сутки, при этом примесь слизи и крови, боли в животе, ложные позывы сохранялись. Учитывая непрерывный характер течения язвенного колита, недостаточный эффект от приема препаратов 5-АСК и стероидов, было решено провести реиндукцию ИНФ в дозе 5 мг/кг массы тела – 400 мг. Амбулаторно обследована у фтизиатра: ФГЛ 17.09.2013 г. без патологии, проба Манту и ДСТ от 15.11.2013 г. – отрицательные.

20.11.2013 г. проведена первая инфузия ИНФ в дозе 400 мг в/в капельно, осложнений не отмечено. На фоне лечения состояние больной улучшилось: отсутствовали боли в животе, частота стула – до 1-2 р/сутки, без примеси слизи и крови и ложных позывов. Во время проведения второй инфузии ИНФ 05.12.13 г. больная предъявляет жалобы на затруднение дыхания, чувство жара, боли в грудной клетке, тошноту, рвоту, снижение АД до 90/50 мм рт.ст., что расценено как нежелательная реакция на введение инфликсимаба. Было прекращено введение инфликсимаба, явления анафилаксии купированы после проведения десенсибилизирующей терапии через 15 минут. Дальнейшая терапия инфликсимабом противопоказана. У больной после второго введения не отмечалось повышения уровня АТИ, что свидетельствует о том, что не всегда существует корреляция между повышением уровнем АТИ и инфузионными реакциями на введение инфликсимаба.

В клиническом анализе крови от 11.12.2014: гемоглобин – 105 г/л, лейкоциты – $14,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 550×10^9 /л, СОЭ – 28 мм/час. В биохимическом анализе крови от 11.12.2014 г: СРБ – 18 ммоль/л, белок – 62,8 г/л, сывороточное железо – 6,5 мкмоль/л. Больная в дальнейшем получала ГКС, на фоне отмены которых у больной частота стула увеличилась до 5 раз в день с кровью сгустками, слизью, подъем температуры до $37,6^\circ\text{C}$, общая слабость. Диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное течение, средней степени тяжести, гормональная зависимость, стадия обострения. Внекишечные проявления: полиартрит, узловатая эритема (рис. 2).

В июле 2014 г. проходила обследование и лечение в ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. КС от 14.07.2014:

эндоскоп проведен в купол слепой кишки. Баугиниева заслонка полиповидной формы, сомкнута, ориентирована в купол. Сигмовидная кишка образует петли. Слизистая слепой, восходящей и поперечно-ободочной и нисходящей кишок гиперемирована, местами с отсутствием сосудистого рисунка, местами умеренно перестроенного. Просвет кишки не деформирован. Тонус кишки сохранен. Слизистая проксимального отдела сигмовидной кишки гиперемирована, отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. Контактная кровоточивость умеренная. Просвет кишки умеренно сужен за счет отека. Слизистая с/3 и н/3 сигмовидной и прямой кишок гиперемирована, резко отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. Определяются язвенные дефекты, покрытые фибрином. Контактная кровоточивость – умеренная. Заключение: язвенный колит, тотальное поражение. (рис. 3).

Учитывая хроническое непрерывное течение язвенного колита, недостаточный эффект от приема препаратов 5-АСК, стероидозависимость, а также аллергическую реакцию на введение инфликсимаба, принято решение о проведении антицитокиновой терапии голимумабом. 18.07.2014 г. больной начата индукционная терапия ГЛМ. На основании данных по безопасности и эффективности, введение препарата осуществлено согласно рекомендуемой схеме: индукционные дозы ГЛМ 200 мг на 1 неделе, далее 100 мг ГЛМ на 2 неделе, поддерживающие дозы ГЛМ: 100 мг каждые 4 недели, начиная с 6 недели от начала введения препарата. Ранних постинъекционных осложнений у больной на введение ГЛМ не отмечено. Уже через 2 недели состояние больной значительно улучшилось: стул уредился до 1 раза в день оформленный, без крови и слизи, отсутствуют боли в животе.

В клиническом анализе крови 01.08.2014: гемоглобин – 135 г/л, лейкоциты – $6,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 250×10^9 /л, СОЭ – 8. В биохимическом анализе: СРБ – 2 ммоль/л, белок – 68 г/л, сывороточное железо – 17,4 мкмоль/л.

КС от 08.09.2014. Аппарат проведен на 20 см в подвздошную кишку – данный отдел без особенностей. Баугиниева заслонка полиповидной формы. Слизистая оболочка ободочной кишки розовая, гладкая, блестящая. Сосудистый рисунок местами отсутствует, местами перестроен. Контактная кровоточивость от-



Рис. 2. Узловатая эритема правой голени.

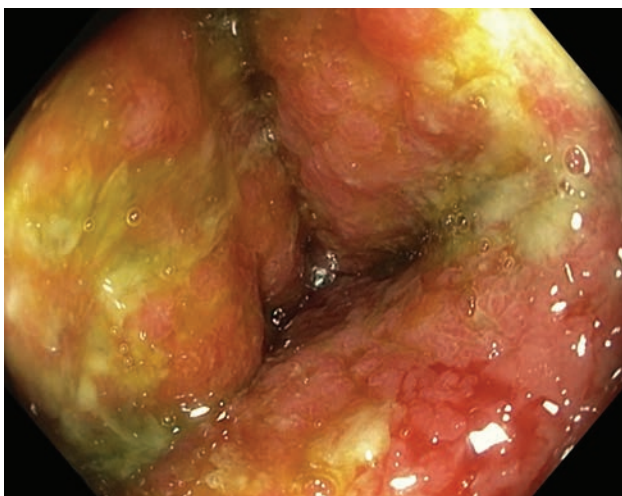


Рис. 3. КС от 14.07.2014 г.: Слизистая проксимального отдела сигмовидной кишки гиперемирована, отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. Контактная кровоточивость умеренная. Просвет кишки сужен за счет отека. Слизистая с/3 и н/3 сигмовидной и прямой кишок гиперемирована, резко отечна. Сосудистый рисунок отсутствует. Определяются язвенные дефекты, покрытые фибрином. Контактная кровоточивость умеренная. Заключение: язвенный колит, тотальное поражение.

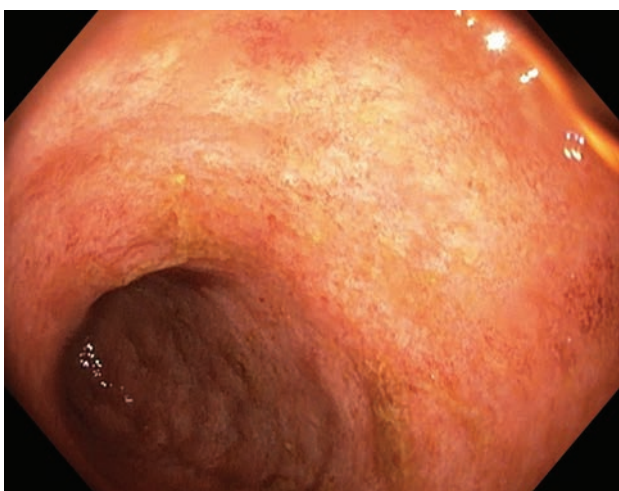


Рис. 4. КС от 08.09.2014 г. Слизистая оболочка сигмовидной кишки розовая, гладкая. Сосудистый рисунок местами перестроен, очагово смазан, местами отсутствует. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, гладкая. Сосудистый рисунок перестроен. Заключение: язвенный колит, тотальное поражение, в стадии развивающейся эндоскопической ремиссии.

сутствует. Гаустры сглажены. Слизистая оболочка сигмовидной кишки розовая, гладкая. Сосудистый рисунок перестроен, очагово смазан. Слизистая оболочка прямой кишки розовая, гладкая. Сосудистый рисунок перестроен. Маргинальные столбы обычного калибра. Заключение: язвенный колит, тотальное поражение, в стадии развивающейся эндоскопической ремиссии (рис.4).

В настоящее время диагноз у больной можно сформулировать следующим образом: язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное средне-тяжелое течение с наличием внекишечных проявлений: узловатая эритема, полиартрит, стадия клинико-эндоскопической ремиссии на фоне терапии голимумабом.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует тот факт, что после отмены антицитокинового препарата существует риск рецидива заболевания, который, согласно литературным данным, составляет 50% [18]. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций, когда следует отменять биологическую терапию и каким образом проводить противорецидивную терапию, решение должно приниматься только после комплексного лабораторного и инструментального обследования, позволяющего констатировать клинико-эндоскопическую ремиссию заболевания. В настоящее время ни один маркер не соответствует всем необходимым критериям прогностического индикатора для оценки ответа на анти-ФНО- α терапию при ЯК [19].

Продолжается поиск надежных маркеров ремиссии заболевания, таких как фекальный кальпротектин, уровень СРБ, селектины и интегрины, уровень ФНО- α в биоптате слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) или их комбинации, которые пытаются использовать в качестве маркеров глубокой ремиссии ВЗК, а также предикторов раннего рецидива заболевания.

Появление в настоящее время в арсенале гастроэнтерологов России нового анти-ФНО- α препарата голимумаба расширило возможности лечения больных ЯК в случае развития вторичной потери ответа на терапию анти-ФНО- α или развития нежелательных явлений на ИНФ.

Приведенный нами пример также продемонстрировал, что ГЛМ хорошо переносится

у пациентов с развившимися нежелательными реакциями на ИНФ в виде анафилактики. Это обусловлено тем, что ГЛМ полностью человеческий ингибитор ФНО- α , а его низкая иммуногенность связана с особенностями производства молекулы и отсутствием необходимости направленного мутагенеза, что требуется, например, для адалимумаба [20, 21].

Голимумаб, с его отличительными свойствами, открывает новые возможности в лечении

больных ЯК. Многочисленные исследования подтверждают его низкую иммуногенность, по сравнению с аналогичными генно-инженерными биологическими препаратами, а также отсутствие связи между наличием антител к голимумабу и потерей клинической эффективности [7]. Голимумаб является новым эффективным ингибитором ФНО- α , применение которого может способствовать оптимизации терапии ЯК.

Литература

1. Carlos Taxonera, David Olivares, Juan L Mendoza, et al. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014 July 21; 20(27): 9170-9177.
2. Philippe Hiroz, Stephan R. Vavricka, Nicolas Fournier, et al. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, October 2014, Vol. 49, No. 10 : Pages 1207-1218.
3. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760-7; Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:674-84.
4. T. Billiert, P. Rutgeerts et al. Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014;14(1):75-101.
5. S. Ben-Horin et al. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity reviews*. 2014;13:24-30.
6. M. Giganti, P.M. Beer, N. Lemanski, et al. Adverse events after intravitreal Infliximab (Remicade). *Retina*. 2010. Vol. 30. P. 71-80.
7. Vincent F.B. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72:165-178.
8. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A, Zhou L, Peloso P. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25:40-46.
9. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Chu Miow Lin D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R105.
10. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305: 1460-68.
11. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Bonilla G, Villalba A, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 May 6.
12. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:601-608.
13. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdeleine-Beuzelin C, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137:1628-40.
14. Krieckaert CL, Bartelds GM, Lems WF, Wolbink GJ. The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:217.
15. Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen O, Brynskov J, Ainsworth MA. Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(1):51-8.
16. Wagner, EULAR 2002 Poster, Wagner, DDW 2002 Poster, Data on File, Centocor, Inc.
17. О.В. Князев, А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, А.Г. Конопляников, В.Н. Дроздов, В.Э. Сагынбаева, Т.И. Ивкина. Новые возможности преодоления вторичной неэффективности антицитокинной терапии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив*, Т.№ 85, 2013; №2: стр. 57-60.
18. Shealy D, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor. *MAbs*. 2010 Jul-Aug;2(4):428-39. Epub 2010 Jul 1.

19. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142:63–70.

20. Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, Bamias

G. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014 Aug 15;5(3):293-303.

21. Lonberg N. Human antibodies from transgenic animals. *Nature Biotechnology* 2005, v.23, p.1117-1125.

Информация об авторах

*Князев Олег Владимирович – д.м.н., заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Адрес: Москва, Шоссе Энтузиастов, 86
Тел.: (495) 304-30-81
E-mail: oleg7@bk.ru*

*Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Адрес: Москва, Шоссе Энтузиастов, 86
Телефон: (495) 304-30-72
E-mail: kagramanova@me.com*

*Парфенов Асфольд Иванович – профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Тел.: (495) 304-30-14
E-mail: asfold@mail.ru*

*Болдырева Оксана Николаевна – к.м.н., младший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Тел.: (495) 304-30-72
E-mail: galaopagos@inbox.ru*

*Фадеева Нина Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Тел.: (495) 304-30-72
E-mail: chuevan@mail.ru*

*Кирова Марина Владимировна – к.м.н., научный сотрудник отделения внутрипросветной эндоскопии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Адрес: Москва, Шоссе Энтузиастов, 86
Телефон: (495) 304-30-72*

*Орлова Наталья Владимировна – заведующая отделением рентгенологии ГБУЗ МКНЦ ДЗМ
Адрес: Москва, Шоссе Энтузиастов, 86
Телефон: (495) 304-30-72*