

Иммунотерапия воспалительных заболеваний кишечника

Е.Л. Никонов¹, В.А. Аксёнов², Т.А. Скворцова³, М.Е. Жарова^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² МОО «Общество специалистов доказательной медицины»; Россия, г. Оренбург

³ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

⁴ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

Цель обзора: проанализировать данные мировой литературы по терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) иммунобиологическими препаратами и лечению ВЗК в педиатрической практике.

Основные положения. Распространенность ВЗК в мире составляет около 0,3%, что ведет к существенным экономическим потерям, как прямым, так и косвенным. С 1990-х гг. произошла смена парадигмы в лечении ВЗК: на смену традиционным классам лекарственных препаратов с неизбирательным воздействием на мишени иммуновоспалительного процесса пришли высокоселективные иммунобиологические препараты. В обзоре описаны основные классы иммунобиологических препаратов, рассмотрены различные тактики терапии ВЗК в педиатрической практике.

Заключение. Грамотный и своевременный подбор терапии для пациентов с ВЗК, особенно в педиатрической практике, доказанно снижает вероятность развития осложнений заболевания и улучшает качество жизни.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, иммунобиологические препараты, инфликсимаб, адалимумаб.

Вклад авторов: Никонов Е.Л. — руководство работой, поиск источников литературы; Аксёнов В.А. — поиск источников литературы, организация источников; Скворцова Т.А. — обработка источников литературы, написание статьи; Жарова М.Е. — поиск источников литературы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Никонов Е.Л., Аксёнов В.А., Скворцова Т.А., Жарова М.Е. Иммунотерапия воспалительных заболеваний кишечника. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 31–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37

Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease

E.L. Nikonov¹, V.A. Aksyonov², T.A. Skvortsova³, M.E. Zharova^{1,4}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

² Russian Society for Evidence-based Medicine (an Interregional Public Organization); 46 Dmitrovskoye Shosse Bldg. 2, Office 17, Moscow, Russian Federation 127238

³ Morozov City Pediatric Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution) Moscow City Department of Health; 1/9 4th Dobryninsky Pereulok, Moscow, Russian Federation 119049

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management (a Government-funded Institution), Moscow City Department of Health; 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow, Russian Federation 115184

Objective of the Review: To analyze data in the international literature on immunobiological medications for inflammatory bowel disease (IBD) and the treatment of IBD in pediatric patients.

Key Points: The global prevalence of IBD is about 0.3%, which causes significant economic losses, both direct and indirect. Since the 1990s, the therapeutic paradigm for IBD has changed: traditional groups of medications, which act non-selectively on targets in the immune-inflammation process, have been replaced by highly selective immunobiological medications. This review describes the main groups of immunobiological medications and outlines various treatment strategies for IBD in pediatric patients.

Conclusion: Appropriate and timely treatment of IBD, especially in pediatric practice, has been proven to reduce the risk of complications and improve quality of life.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, immunobiological medications, infliximab, adalimumab.

Аксёнов Валерий Анатольевич — к. м. н., вице-президент МОО ОСДМ. 127238, Россия, г. Москва, ш. Дмитровское, д. 46, корп. 2, оф. 17. E-mail: V.Aksenov@ogp.ru

Жарова Мария Евгеньевна — старший лаборант кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; статистик ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4882-3634. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8325-5927>. E-mail: zharowa.mariya@yandex.ru

Никонов Евгений Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; заместитель председателя Экспертного совета по науке ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5618-1533. E-mail: drnikonov@mail.ru

Скворцова Тамара Андреевна — к. м. н., заведующая отделением гастроэнтерологии, руководитель Центра детской гастроэнтерологии и Центра воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог ДЗМ. 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок 1/9. eLIBRARY.RU SPIN: 6178-3323. E-mail: 79151289538@ya.ru



Contribution: Nikonov, E.L. — coordination, search for references; Aksenov, V.A. — search for references, references systematization; Skvortsova, T.A. — references review, text of the article; Zharova, M.E. — search for references.

Conflict of interests: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Nikonov E.L., Aksyonov V. A., Skvortsova T.A., Zharova M.E. Immunotherapy for Inflammatory Bowel Disease. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 31–37. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-31-37

Настоящий обзор имеет своей **целью** анализ данных мировой литературы по терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) иммунобиологическими препаратами и лечению ВЗК в педиатрической практике.

К ВЗК относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) — идиопатические хронические рецидивирующие заболевания ЖКТ, которые имеют как наслаивающиеся друг на друга, так и самостоятельные клинические и патологические черты [1].

В настоящее время распространенность ВЗК среди общего населения в мире составляет до 0,3% [2], что создает огромную экономическую нагрузку на общество [3]. По существующим оценкам, только в США прямые затраты, связанные с ВЗК, в 2014 г. находились в пределах от 14,6 до 31,6 млрд долларов [4].

Этиология и патогенез ВЗК остаются в значительной степени неизвестными. В настоящее время эти заболевания считаются многофакторными, развивающимися под влиянием отдельных генетических и экологических факторов, количественных и качественных изменений кишечной флоры и нарушений иммунного ответа. Сочетание этих факторов приводит к неадекватной иммунной реакции на комменсальную флору у генетически предрасположенных субъектов и вызывает нарушения барьерной функции слизистой оболочки ЖКТ [5].

К факторам риска развития ВЗК относятся семейная предрасположенность, социальные и географические факторы, стресс, прием некоторых лекарственных средств, оральных контрацептивов, ожирение и диета с повышенным содержанием углеводов [5].

Течение ВЗК носит прогрессирующий деструктивный характер и сопровождается различными кишечными ослож-

нениями, включая стенозы, абсцессы и свищи, а также внекишечными проявлениями и связанными с колитом неоплазиями и раком [1].

Лечение ВЗК требует индивидуального подхода в зависимости от формы и тяжести заболевания, локализации процесса и наличия кишечных и внекишечных осложнений. Терапия обычно разделяется на две стадии: стадию лечения обострения для достижения ремиссии (индукционная терапия) и стадию поддерживающей терапии.

В течение длительного времени фармакотерапия ВЗК ограничивалась применением глюкокортикостероидов (ГКС) для индукции ремиссии и иммунодепрессантов (таких как азатиоприн, меркаптопурин и метотрексат) для ее поддержания [5].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

В 1997 г. парадигма терапии ВЗК с неселективного подавления иммунного ответа с помощью традиционных классов лекарственных препаратов сменилась высокоселективным подавлением воспалительного процесса за счет ингибирования ключевого провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). S.R. Targan и соавт. опубликовали результаты первого рандомизированного клинического исследования (РКИ), подтвердившие эффективность инфликсимаба (ИФМ) — современного препарата моноклональных антител к ФНО- α — в лечении БК [6].

Помимо ИФМ, современными представителями моноклональных антител к ФНО- α являются адалимумаб (АДБ), голимумаб и цетролизумаба пэгол (табл.).

Таблица

Показания и режимы дозирования иммунопрепаратов при воспалительных заболеваниях кишечника [7]

Препарат	Показания	Способ применения	Дозы
Инфликсимаб	язвенный колит и болезнь Крона	в/в	индукция: 5–10 мг/кг (недели 0, 2 и 6); поддерживающая терапия: 5–10 мг/кг каждые 4–8 недель
Адалимумаб	язвенный колит и болезнь Крона	п/к	индукция: 160 мг (неделя 0), 80 мг (неделя 2); поддерживающая терапия: 40 мг каждые 7–14 дней
Голимумаб	язвенный колит	п/к	индукция: 200 мг (неделя 0), 100 мг (неделя 2); поддерживающая терапия: 100 мг каждые 4 недели
Цетролизумаба пэгол	болезнь Крона	п/к	индукция: 400 мг (недели 0, 2 и 4); поддерживающая терапия: 400 мг каждые 4 недели
Устекинумаб	болезнь Крона	в/в, п/к	индукция: 260 мг (< 55 кг), 390 мг (55–85 кг), 520 мг (> 85 кг) однократно; поддерживающая терапия: 90 мг каждые 8 недель
Ведолизумаб	язвенный колит и болезнь Крона	в/в	индукция: 300 мг (недели 0, 2 и 6); поддерживающая терапия: 300 мг каждые 4–8 недель
Тофацитиниб	язвенный колит	п/о	10 мг 2 раза в день

Примечание: в/в — внутривенно; п/к — подкожно; п/о — перорально.

Анти-ФНО-терапия при язвенном колите

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что анти-ФНО-терапия позволяет добиться клинической ремиссии при гормонозависимых и гормонорезистентных формах ЯК средней и тяжелой степени.

Систематический обзор с сетевым метаанализом, включавший 506 РКИ, показал, что у пациентов с ЯК ингибиторы ФНО эффективны не только при индукции, но и при поддержании ремиссии заболевания [8]. Однако у 60% пациентов с ЯК в течение 5 лет после начала терапии ингибиторами ФНО развивалась вторичная резистентность [9].

Анти-ФНО-терапия при болезни Крона

В систематическом обзоре с сетевым метаанализом десяти РКИ, в котором изучалась эффективность ИФМ, АДБ и цертолизумаба пэгولا у пациентов с БК, показано, что все эти ингибиторы ФНО эффективнее плацебо как при индукции, так и при поддержании ремиссии заболевания [8].

Положительные результаты получены в многоцентровом РКИ с участием 52 медицинских организаций, где изучалась эффективность АДБ в индукции ремиссии у больных БК, ранее лечившихся ИФМ [10].

У пациентов с БК тяжелой и средней степени, гормонозависимых либо не отвечавших на большие дозы месалазина или ГКС, комбинированная терапия ИФМ и азатиоприном оказалась значительно эффективнее, чем изолированное применение ИФМ, в достижении клинической ремиссии к 26-й неделе после начала лечения [11]. Однако неизвестно, как долго должна продолжаться данная комбинированная терапия.

Имеются также подтверждения того, что ингибиторы ФНО являются эффективными средствами лечения параректальных свищей при БК [12].

Таким образом, в настоящее время ингибиторы ФНО можно считать эффективными при лечении ЯК тяжелой и средней степени (ИФМ, АДБ, голимумаб) и БК (ИФМ, АДБ, цертолизумаба пэгол).

Побочные эффекты ингибиторов фактора некроза опухоли

Анти-ФНО-терапия может вызывать реактивацию таких инфекций, как туберкулез и вирусный гепатит В [13]. Ввиду этого перед ее назначением необходимо провести скрининг на вышеуказанные инфекции.

Согласно ретроспективному когортному исследованию, в течение 3,5 года наблюдения примерно у 30% пациентов, получавших ингибиторы ФНО, развилось поражение кожи [14]. Сообщалось также о развитии демиелинизирующей и периферической нейропатии при применении анти-ФНО-препаратов [15].

Проспективное когортное исследование, проведенное в Северной Америке и включавшее 6000 больных БК, показало, что ИФМ не ассоциируется с тяжелыми инфекционными осложнениями [16]. Кроме того, согласно проспективному обсервационному исследованию, монотерапия ИФМ не имеет статистически значимой связи с развитием злокачественных новообразований [17]. Однако применение ИФМ в комбинации с тиопуринами является фактором риска развития неходжкинской лимфомы [18] и гепатоспленической лимфомы [19].

Отмечены более частые, по сравнению с плацебо, случаи воспалительных реакций в месте инъекции и лейкоцитопении при лечении АДБ [20].

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 12 И 23

IL-12 и IL-23 являются гетеродимерными провоспалительными цитокинами, участвующими в формировании воспаления в слизистой оболочке кишечника при БК [21].

Каждый из этих цитокинов состоит из двух субъединиц — р35/р40 (IL-12) и р19/р40 (IL-23). Наличие у IL-12 и IL-23 общей субъединицы р40 позволяло предположить, что ее блокада приведет к эффективному подавлению воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Это нашло подтверждение в экспериментальной модели [22] и послужило рациональным основанием для создания устекинумаба — препарата моноклональных антител к р40-субъединице IL-12 и IL-23 (см. табл).

В исследовании IM-UNITI устекинумаб показал свою эффективность в качестве поддерживающей терапии. Различия в частоте побочных эффектов в группах устекинумаба и плацебо отсутствовали [23].

В обсервационном исследовании почти две трети пациентов с БК, резистентной к анти-ФНО-терапии, на фоне лечения устекинумабом в течение около года достигли бесстероидной ремиссии [24].

В 2016 г. устекинумаб был одобрен для лечения БК в Европе и США [23]. В настоящее время проводится РКИ III фазы UNIFI, в котором изучаются безопасность и эффективность индукционной и поддерживающей терапии устекинумабом у пациентов с умеренно активным ЯК (NCT02407236).

БЛОКАТОРЫ ТРАФИКА ЛЕЙКОЦИТОВ

С целью блокады трафика (активация, адгезия, миграция и инфильтрация) лейкоцитов из крови в воспалительный очаг в слизистой оболочке кишечника разработаны моноклональные антитела, получившие название антиинтегринов, или антиадгезивных препаратов. Они блокируют действия интегринов — молекул межклеточной адгезии, которые присутствуют на поверхности лейкоцитов и обеспечивают их адгезию и трансэндотелиальную миграцию. Соответственно, блокада интегринов избирательно предотвращает миграцию лейкоцитов и инфильтрацию ими очага воспаления [25].

Натализумаб

Натализумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом IgG4, направленным против субъединицы $\alpha 4$ в интегринных $\alpha 4\beta 7$ и $\alpha 4\beta 1$ лейкоцитов. Блокада этих интегринов предотвращает миграцию лимфоцитов в большинство тканей, включая кишечник, кожу и головной мозг.

Натализумаб был первым антиадгезивным средством, одобренным в США для лечения БК средней тяжести при резистентности или непереносимости ингибиторов ФНО. Кокрановский систематический обзор с метаанализом, проведенный в 2018 г., подтвердил, что натализумаб превосходит плацебо в индукции ремиссии у больных БК [25].

Однако из-за ингибирования миграции лейкоцитов в центральной нервной системе натализумаб в редких случаях способствовал реактивации вируса Джона Каннингема (JCV) в головном мозге и развитию прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии [25].

В связи с этим в настоящее время применение натализумаба одобрено только в США и Швейцарии, где он может использоваться при отсутствии инфекции JCV для краткосрочного (до 2 лет) лечения с мониторингом антител к JCV [25].

Ведолизумаб

Ведолизумаб (см. *табл*) — это гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое избирательно блокирует интегрин $\alpha 4\beta 7$. Его воздействие направлено в основном на лейкоциты в стенке кишечника, он не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию.

Ведолизумаб одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) и Европейским агентством по лекарственным средствам (англ. European Medicines Agency) для лечения ЯК и БК средней тяжести [26]. Его эффективность подтверждена в РКИ III фазы GEMINI. При применении ведолизумаба, в сравнении с плацебо, статистически значимо чаще достигались клинический ответ на 6-й неделе лечения (39,2% против 22,3%; $p = 0,001$) и клиническая ремиссия на 10-й неделе (26,6% против 12,1%; $p = 0,001$). Побочные эффекты в группах были одинаковыми [27].

Данные недавних систематических обзоров, метаанализов и постмаркетинговых исследований показали, что ведолизумаб является безопасным средством для лечения пациентов с тяжелыми и средней тяжести формами БК и ЯК, включая больных, не поддающихся анти-ФНО-терапии [28, 29]. Однако его эффект проявляется лишь через 10 и более недель лечения.

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ

Янус-киназы (JAK) относятся к классу нерецепторных тирозинкиназ, которые экспрессируются в иммунокомпетентных клетках, в том числе лейкоцитах. Их функция заключается в передаче сигналов от факторов роста и рецепторов цитокинов (IL-2, IL-6, IL-12, IL-21, IL-23 и др.), которые участвуют в поддержании воспаления в слизистой кишечника при ВЗК, внутрь клетки, что обеспечивает реализацию эффектов данных цитокинов [30]. Идея блокирования JAK с целью предотвращения патогенного действия этих цитокинов послужила рациональной основой для создания ингибиторов JAK.

Тофацитиниб

Среди ингибиторов JAK к настоящему времени наиболее многообещающие клинические результаты при ВЗК, в основном при ЯК, продемонстрированы первым ингибитором JAK — тофацитинибом (см. *табл*).

В РКИ II фазы участвовали пациенты с активным тяжелым или средней тяжести ЯК. Из них 598 и 541 человек до этого не отвечали на стандартное лечение (OCTAVE 1) и на анти-ФНО-терапию (OCTAVE 2) соответственно [31]. В каждом из этих двух субисследований пациенты были рандомизированы на группы индукционной терапии тофацитинибом и плацебо в течение 8 недель. В обоих субисследованиях в группах тофацитиниба к 8-й неделе лечения частота клинических ремиссий была статистически значимо выше, чем в группах плацебо (18,5% и 8,2% соответственно, $p = 0,007$). В исследовании OCTAVE Sustain была показана эффективность поддерживающей терапии тофацитинибом при сравнении с плацебо [31].

Во всех трех исследованиях OCTAVE лечение тофацитинибом сопровождалось повышением уровней липидов крови. В РКИ OCTAVE 1 и 2 инфекционная заболеваемость была выше при лечении тофацитинибом, чем в группах плацебо [31].

Основываясь на результатах серии РКИ OCTAVE, в августе 2018 г. Европейская комиссия одобрила тофацитиниб

(Xeljanz, Pfizer) для лечения ЯК средней тяжести у взрослых пациентов, не отвечающих либо не переносящих традиционную терапию или биологические препараты [32].

Следует заметить, что тофацитиниб стал первым пероральным препаратом, предназначенным для долгосрочного применения при ЯК.

В отличие от результатов лечения ЯК, результаты применения тофацитиниба при БК оказались разочаровающими. В нескольких РКИ после лечения больных БК не было никаких различий в частоте клинического ответа в группах тофацитиниба и плацебо [33]. Последующие клинические испытания по изучению эффективности и безопасности тофацитиниба при БК были прекращены.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Лечение ВЗК у детей основано на комплексном подходе, подборе наиболее эффективной тактики: консервативной или хирургической — и нацелено на достижение и поддержание бесстероидной ремиссии, предотвращение прогрессирования заболевания, профилактику ранних и поздних осложнений, в том числе злокачественного перерождения, улучшение качества жизни пациентов и их социализацию.

Выбор консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения, наличием внекишечных проявлений, временем от дебюта заболевания до верификации диагноза, эффективностью и наличием осложнений при ранее проведенном лечении, а также риском развития осложнений [34].

Важным является взаимодействие специалистов различного педиатрического профиля: гастроэнтерологов, хирургов, ревматологов, дерматологов, иммунологов, психологов, диетологов.

Пероральные и ректальные препараты 5-аминосалициловой кислоты

Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России пероральное применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) является терапией первой линии для индукции и поддержания ремиссии у детей с ЯК при легкой и среднетяжелой активности воспалительного процесса. Доза перорального месалазина должна составлять от 60 до 80 мг/кг/сут (не $> 4,8$ г/сут); сульфасалазина — от 70 до 100 мг/кг/сут (максимальная доза — 4 г/сут). Ректальные препараты 5-АСК назначаются в дозе 25 мг/кг (до 1 г/сут) [35].

Рекомендована комбинация пероральных и местных препаратов 5-АСК, так как она более эффективна, чем применение каждого препарата в отдельности [35, 36]. Важно использовать адекватные дозы препаратов 5-АСК при индукции и поддержании ремиссии ЯК.

Обострение колита может имитироваться острой непереносимостью салазопрепаратов. Улучшение самочувствия после отмены 5-АСК и появление симптомов после ее повторного назначения позволяют верифицировать причину состояния и являются противопоказанием к назначению любых препаратов, содержащих 5-АСК.

При отсутствии ответа на прием салазопрепаратов в течение 2 недель рекомендовано применение альтернативного лечения — подключение местной терапии или назначение пероральных ГКС [35].

Системные глюкокортикостероиды

ГКС рекомендовано использовать для индукции ремиссии ВЗК, но не для ее поддержания, ввиду развития осложнений и гормональной резистентности [37].

Пероральные ГКС целесообразно применять при средне-тяжелой атаке с системными проявлениями и у отдельных пациентов детского возраста с тяжелой атакой без системных проявлений или у пациентов, не достигших ремиссии на фоне терапии адекватной дозой 5-АСК. При тяжелой атаке проводится внутривенная терапия ГКС [35].

Доза перорального преднизолона — 1–2 мг/кг/сут с ее постепенным снижением и отменой к 12-й неделе (рис.), доза для внутреннего введения при тяжелой атаке — до 3–5 мг/кг/сут. Применение ГКС обеспечивает значительное подавление воспаления и быстрое исчезновение симптомов [35].

Однако системные побочные эффекты ГКС часто осложняют ведение больных, что приводит к досрочной отмене препаратов и/или к самостоятельному прекращению лечения больными. Удлинение курса гормональной терапии не приносит пользы [38].

Топические глюкокортикостероиды

В отличие от классических ГКС, только около 10% будесонида достигают системного кровотока. В связи с этим для него в меньшей степени характерны побочные эффекты стероидной терапии [38].

Согласно рекомендациям Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (англ. European Crohn's and Colitis Organisation) 2017 г., применение будесонида возможно при БК илеоцекальной локализации при легкой и среднетяжелой атаке [38]. Дозирование будесонида: 8 недель — 9 мг/сут, 2 недели — 6 мг/сут, 2 недели — 3 мг/сут, далее отмена. Средняя продолжительность терапии — 12 недель.

Иммуносупрессоры

Назначение тиопуринов обосновано для поддержания ремиссии у детей с непереносимостью препаратов 5-АСК и/или с часто рецидивирующим ВЗК (2–3 обострения в год), а также с развитием гормонозависимой формы заболевания на фоне проведения терапии 5-АСК в максимальных дозах [35, 39].

Терапевтический эффект тиопуринов достигается через 10–14 недель от начала лечения. Доза может корректироваться приблизительно до 2,5 мг/кг для азатиоприна

Рис. Схема снижения дозы глюкокортикостероидов у детей с язвенным колитом в зависимости от индукционной дозы [35]

Снижение индукционной дозы преднизолона по неделям, мг/сут										
Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9	Неделя 10	Неделя 11
60	50	40	35	30	25	20	15	10	5	0
50	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
45	40	40	35	30	25	20	15	10	5	0
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

или 1–1,5 мг/кг для 6-меркаптопурина и приниматься однократно.

Метотрексат угнетает дигидрофолатредуктазу и синтез ДНК, подавляет активность IL-1 и пролиферацию Т-лимфоцитов. Применение метотрексата при ЯК у детей в настоящее время не рекомендуется [35, 36].

Действие иммуносупрессоров развивается медленно (через 2–3 месяца от начала терапии), поэтому данные препараты более пригодны для поддержания ремиссии [36].

Биологические препараты

В настоящее время у детей рекомендовано назначать ИФМ в качестве препарата первой линии биологической терапии ЯК и БК [35, 40].

Учитывая потенциальное благоприятное действие и высокую безопасность 5-АСК, представляется рациональным комбинированное применение 5-АСК и биологических препаратов.

Показано, что ИФМ эффективен в индукции клинической ремиссии, обеспечивает заживление слизистой оболочки и снижает потребность в проведении колэктомии у детей с активным ЯК, не ответивших на стандартную терапию [41].

Согласно данным проведенного у детей РКИ Т-72, через 8 недель применения ИФМ 73% больных ЯК ответили на лечение и 40% достигли клинической ремиссии, у 68% пациентов отмечалось заживление слизистой оболочки по данным эндоскопического исследования. При продолжении терапии в течение года в режиме регулярных инфузий по 5 мг/кг каждые 8 недель стойкая клиническая ремиссия без применения ГКС наблюдалась практически у 40% пациентов [35, 42, 43].

Метаанализ исследований о применении ИФМ у детей с ЯК показал, что накопленная долгосрочная эффективность ИФМ при остром тяжелом колите составляет 64% [44]. Избежать колэктомии в течение 2 лет удалось у 61% больных.

ИФМ рекомендовано назначать при гормонорезистентной форме ЯК. Если ИФМ был назначен при острой атаке у пациента, ранее не получавшего тиопурины, биологическая терапия может использоваться как вспомогательная для перехода на применение тиопуринов. В этом случае терапию ИФМ можно прекратить спустя приблизительно 4–8 месяцев [42].

АДБ рекомендовано применять только у пациентов с потерей ответа на ИФМ или с его непереносимостью [35, 36]. Терапию АДБ показано проводить по схеме: индукционная доза на 0-й и 2-й неделе — 120 мг и 80 мг соответственно при массе тела ≥ 40 кг или 80 мг и 40 мг соответственно при массе тела менее 40 кг; затем поддерживающая терапия по 40 мг 1 раз в 2 недели. Препарат вводится подкожно. Может потребоваться индивидуальный подбор дозы [35, 36].

В настоящее время зарегистрированы биосимиляры (биоаналоги) анти-ФНО-препаратов, которые эквивалентны им по строению и схожи с ними по эффективности, однако возможность перехода с оригинальных препаратов на биоаналоги или обратно на сегодняшний день не доказана [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подробный анализ литературы позволяет сделать вывод о положительных сдвигах в терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Можно отметить развившийся в кратчайшие сроки тренд перехода от неселективного лечения (глюкокортикостероиды и препараты 5-аминосалициловой кислоты) к таргетной терапии: ингибиторам фактора

некроза опухоли (ФНО) и ведолизумабу. Более того, многие новые биологические препараты в фазе разработки и тестирования показывают обнадеживающие результаты.

Другая многообещающая тенденция — выход на рынок биосимиляров анти-ФНО-препаратов, которые продемонстрировали эквивалентную эффективность в лечении ВЗК, однако дальнейшие исследования должны подтвердить возможность замены оригинальных средств.

При всех положительных результатах биологические препараты неидеальны: необходимо решить проблему развития

вторичной резистентности к терапии, проблему реактивации вторичных инфекций, таких как туберкулез и гепатит В.

Вопрос терапии ВЗК особенно остро стоит в педиатрии, так как у детей эти заболевания протекают намного тяжелее, сопряжены с отставанием в росте и развитии и с более высоким риском злокачественных новообразований кишечника. В связи с этим необходимо с самого начала определиться с тактикой терапии и назначить наиболее эффективный препарат с минимальным количеством побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bernstein C.N., Eliakim A., Fedail S., Fried M., Geary R., Goh K.L. et al.; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016; 50(10): 803–18. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000660
- Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018; 390(10114): 2769–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Høivik M.L., Moum B., Solberg I.C., Henriksen M., Cvancarova M., Bernklev T. et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut.* 2013; 62(3): 368–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302311
- Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am. J. Manag. Care.* 2016; 22(3, suppl.): S51–60.
- de Souza H.S.P., Fiocchi C., Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 14(12): 739–49. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.110
- Targan S.R., Hanauer S.B., van Deventer S.J., Mayer L., Present D.H., Braakman T. et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group. N. Engl. J. Med.* 1997; 337(15): 1029–35. DOI: 10.1056/NEJM199710093371502
- Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., Katsanos K., Kopylov U. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohn's Colitis.* 2017; 11(7): 769–84. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
- Stidham R.W., Lee T.C., Higgins P.D., Deshpande A.R., Sussman D.A., Singal A.G. et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(12): 1349–62. DOI: 10.1111/apt.12749
- Ma C., Huang V., Fedorak D.K., Kroeker K.I., Dieleman L.A., Halloran B.P. et al. Outpatient Ulcerative Colitis Primary Anti-TNF Responders Receiving Adalimumab or Infliximab Maintenance Therapy Have Similar Rates of Secondary Loss of Response. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(8): 675–82. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000265
- Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S.B., Colombel J.F., Panaccione R. et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146(12): 829–38. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00159
- Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(15): 1383–95. DOI: 10.1056/NEJMoa0904492
- Gecse K.B., Bemelman W., Kamm M.A., Stoker J., Khanna R., Ng S.C. et al.; World Gastroenterology Organization International Organisation for Inflammatory Bowel Diseases IOIBD European Society of Coloproctology and Robarts Clinical Trials. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014; 63(9): 1381–92. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306709
- Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int. J. Rheum Dis.* 2016; 19(6): 536–50. DOI: 10.1111/1756-185X.12659
- Cleyen I., Van Moerkercke W., Billiet T., Vandecandelaere P., Vande Casteele N., Breyneert C. et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164(1): 10–22. DOI: 10.7326/M15-0729
- Kemanetoglou E., Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(4): 36. DOI: 10.1007/s11910-017-0742-1
- Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., Salzberg B.A., Diamond R.H., Chen D.M. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4(5): 621–30. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.03.002
- Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., Salzberg B.A., Diamond R.H., Langholff W. et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(2): 212–23. DOI: 10.1038/ajg.2013.441
- Siegel C.A., Marden S.M., Persing S.M., Larson R.J., Sands B.E. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7(8): 874–81. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.01.004
- Kotlyar D.S., Osterman M.T., Diamond R.H., Porter D., Blonski W.C., Wasik M. et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9(1): 36–41.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.016
- Sandborn W.J., van Assche G., Reinisch W., Colombel J.F., D'Haens G., Wolf D.C. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012; 142(2): 257–65.e1–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.032
- Fuss I.J., Becker C., Yang Z., Groden C., Hornung R.L., Heller F. et al. Both IL-12p70 and IL-23 are synthesized during active Crohn's disease and are down-regulated by treatment with anti-IL-12 p40 monoclonal antibody. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12(1): 9–15. DOI: 10.1097/01.mib.0000194183.92671.b6
- De Nitto D., Sarra M., Cupi M.L., Pallone F., Monteleone G. Targeting IL-23 and Th17-cytokines in inflammatory bowel diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16(33): 3656–60.
- Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C., Jacobstein D., Lang Y., Friedman J.R. et al.; UNIFI-IM-UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(20): 1946–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1602773
- Wils P., Bouhnik Y., Michetti P., Flourie B., Brixi H., Bourrier A. et al.; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients with Crohn's Disease Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14(2): 242–50.e1–2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.018
- Nelson S.M., Nguyen T.M., McDonald J.W., MacDonald J.K. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane*

- Database Syst. Rev. 2018; 8: CD006097. DOI: 10.1002/14651858.CD006097.pub3
26. Feagan B.G., Rutgeerts P., Sands B.E., Hanauer S., Colombel J.F., Sandborn W.J. et al.; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(8): 699–710. DOI: 10.1056/NEJMoa1215734
 27. Sands B.E., Feagan B.G., Rutgeerts P., Colombel J.F., Sandborn W.J., Sy R. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014; 147(3): 618–27.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.008
 28. Mosli M.H., MacDonald J.K., Bickston S.J., Behm B.W., Tsoulis D.J., Cheng J. et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(5): 1151–9. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000396
 29. Colombel J.F., Sands B.E., Rutgeerts P., Sandborn W., Danese S., D'Haens G. et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017; 66(5): 839–51. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311079
 30. Coskun M., Salem M., Pedersen J., Nielsen O.H. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol. Res.* 2013; 76: 1–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.06.007
 31. Sandborn W.J., Su C., Sands B.E., D'Haens G.R., Vermeire S., Schreiber S. et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(18): 1723–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1606910
 32. Megan B. European Union Clears Tofacitinib for Ulcerative Colitis: @Medscape; 2019. <http://www.medscape.com/viewarticle/900178> (дата обращения — 09.05.2019).
 33. Panés J., Sandborn W.J., Schreiber S., Sands B.E., Vermeire S., D'Haens G. et al. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut.* 2017; 66(6): 1049–59. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312735
 34. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., Бакулин И.Г., Бордин Д.С. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2017; 3: 4–12. [Knyazev O.V., Shkurko T.V., Fadeeva N.A., Bakulin I.G., Bordin D.S. Epidemiologiya khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy kishhechnika. Vchera, segodnya, zavtra. *Eksp. i klin. gastroenterologiya.* 2017; 3: 4–12. (in Russian)]
 35. Язвенный колит у детей: Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2016. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_uk.pdf (дата обращения — 15.06.2019). [Yazvennyi kolit u detei: Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii, 2016. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_uk.pdf (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
 36. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A.M., de Carpi J.M., Bronsky J. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 67(2): 292–310. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002036
 37. Федулова Э.Н., Тутина О.А., Федорова О.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению. *Мед. альманах.* 2008; 5: 160–3. [Fedulova E.N., Tutina O.A., Fedorova O.V. i dr. Yazvennyi kolit i bolezni Krona u detei: novye podkhody k lecheniyu. *Med. al'manakh.* 2008; 5: 160–3. (in Russian)]
 38. Bonovas S., Nikolopoulos G.K., Lytras T., Fiorino G., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: Systematic review and network meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018; 84(2): 239–51. DOI: 10.1111/bcp.13456
 39. Timmer A., Patton P.H., Chande N., McDonald J.W., MacDonald J.K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 5: CD000478. DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub4.
 40. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S., Marquez J.R., Scott B.B., Flint L. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146: 392–400.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
 41. Iwanczak B.M., Kierkus J., Ryzko J., Szczepanik M., Wiecek S., Czaja-Bulsa G. et al. Induction and maintenance infliximab therapy in children with moderate to severe ulcerative colitis: Retrospective, multicenter study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(1): 57–61. DOI: 10.17219/acem/42197
 42. Hyams J., Damaraju L., Blank M., Johanns J., Guzzo C., Winter H.S. et al.; T72 Study Group. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(4): 391–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.026
 43. Turner D., Griffiths A.M. Acute severe ulcerative colitis in children: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17(1): 440–9. DOI: 10.1002/ibd.21383
 44. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2
 45. Iwanczak B.M., Kierkus J., Ryzko J., Szczepanik M., Wiecek S., Czaja-Bulsa G. et al. Induction and maintenance infliximab therapy in children with moderate to severe ulcerative colitis: Retrospective, multicenter study. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(1): 57–61. DOI: 10.17219/acem/42197 