



Эффективность и безопасность двойной терапии — биологической и малыми молекулами у пациентов с язвенным колитом*

Князев О. В.^{1,2}, Каграманова А. В.^{1,3}, Лищинская А. А.¹, Ли И. А.¹, Сабельникова Е. А.^{1,4},

Шкурко Т. В.^{2,3}, Нанаева Б. А.², Баранова Т. А.², Тимановская М. Ю.²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», (шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия)

² ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава РФ, (ул. Саляма Адиля, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», (Большая Татарская улица, д. 30, г. Москва, 115184, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» МЗ России, (ул. Делегатская, д. 20 стр.1, г. Москва, 127473, Россия)

Для цитирования: Князев О. В., Каграманова А. В., Лищинская А. А., Ли И. А., Сабельникова Е. А., Шкурко Т. В., Нанаева Б. А., Баранова Т. А., Тимановская М. Ю., Эффективность и безопасность двойной терапии — биологической и малыми молекулами у пациентов с язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 5–12. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-5-12

✉ Для переписки:

Князев

Олег

Владимирович

oleg7@bk.ru

Князев Олег Владимирович, д.м.н., зав. отделением патологии кишечника

Каграманова Анна Валерьевна, к.м.н., с.н.с. отделения патологии кишечника

Лищинская Альбина Александровна, к.м.н., с.н.с. отделения патологии кишечника

Ли Ирина Алексеевна, д.м.н., главный врач

Сабельникова Елена Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по науке; Профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Шкурко Татьяна Всеволодовна, к.м.н., руководитель научно-организационного отдела; заместитель генерального директора Ассоциации колопроктологов России, руководитель организационно-методического отдела по колопроктологии

Нанаева Белла Александровна, к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии

Баранова Татьяна Александровна, м.н.с. отделения гастроэнтерологии

Тимановская Мария Юрьевна, м.н.с. отделения патологии кишечника

Резюме

* Иллюстрации

2–5 к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. I).

Использование двух и более биологических или иммуносупрессивных препаратов для достижения синергетического эффекта у пациентов с рефрактерным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) уже много лет находится в центре внимания. Комбинированная терапия может включать различные лекарственные препараты, чаще всего биологические и иммуносупрессоры. Несмотря на то что биологическая терапия ВЗК традиционно сосредоточена на препаратах, блокирующих фактор некроза опухоли альфа, разработка новых препаратов, воздействующих на разные мишени, такие как ведолизумаб, устекинумаб, тофацитиниб или озанимод, предоставила возможность применения комбинированной иммуносупрессивной терапии.

В алгоритме лечения предложены различные комбинации двойной биологической терапии для 2 категорий пациентов с ВЗК: пациенты с хорошо контролируемым люминальным ВЗК и неконтролируемыми внекишечными симптомами (такие показания, как артрит или псориаз) и пациенты с рефрактерным, неконтролируемым ВЗК. Таким образом данные по эффективности и безопасности двойной биологической терапии как метода лечения болезни Крона (БК) или язвенного колита (ЯК) остаются весьма ограниченными. На самом деле, подавляющее большинство литературы состоит из отдельных случаев и серии случаев. Учитывая отсутствие исследований, обладающих высоким уровнем

доказательности, гастроэнтерологи обратились к более крупным исследованиям двойной биологической терапии в других областях медицины, таких как ревматология и дерматология.

Целью этой статьи является демонстрация клинических наблюдений по использованию комбинированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами и селективными иммуносупрессорами при ЯК, анализ потенциальных неблагоприятных последствий или рисков, связанных с комбинированной терапией, и определение будущих направлений в использовании этого метода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-5-12>

Efficacy and safety of dual therapy — biological and small molecules in patients with ulcerative colitis*

O. V. Knyazev^{1,2}, A. V. Kagramanova¹, A. A. Lishchinskaya¹, I. A. Li¹, E. A. Sabelnikova^{1,4}, T. Shkurko^{2,3}, B. A. Nanaeva², T. A. Baranova¹, M. Yu. Timanovskaya²

¹ Moscow Clinical Scientific Center named after A. S. Loginov, (86, Entuziastov highway, Moscow, 111123, Russia)

² National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhykh, (2, st. Salama Adilya, Moscow, 123423, Russia)

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management, (30, Bolshaya Tatarskaya Str., Moscow, 115184, Russia)

⁴ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Russian Federation, (20 building 1, st. Delegatskaya, Moscow, 127473, Russia)

For citation: Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Lishchinskaya A. A., Li I. A., Sabelnikova E. A., Shkurko T., Nanaeva B. A., Baranova T. A., Timanovskaya M. Yu. Efficacy and safety of dual therapy — biological and small molecules in patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 5–12. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-5-12

✉ **Corresponding author:**

Oleg V. Knyazev
oleg7@bk.ru

Oleg V. Knyazev, Doctor of Medical Sciences, Head. Department of Intestinal Pathology; ORCID: 0000–0001–7250–0977

Anna V. Kagramanova, Ph.D., senior researcher department of intestinal pathology; ORCID: 0000–0002–3818–6205

Albina A. Lishchinskaya, candidate of medical sciences, senior researcher department of intestinal pathology; ORCID: 0000–0001–7891–2702

Irina A. Li, MD, Chief Physician; ORCID: 0000–0002–9508–7502

Elena A. Sabelnikova, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology; SPIN: 4504–2018, ORCID: 0000–0001–7519–2041

Tatyana V. Shkurko, candidate of medical sciences, head of the scientific and organizational department; Deputy General Director of the Association of Coloproctologists of Russia, Head of the Organizational and Methodological Department for Coloproctology; ORCID: 0000–0002–7502–2437

Bella A. Nanaeva, Ph.D., Head. Department of Gastroenterology; ORCID: 0000–0003–1697–4670

Tatyana A. Baranova, junior researcher departments of gastroenterology; ORCID: 0000–0003–2013–8798

Maria Yu. Timanovskaya, junior researcher department of intestinal pathology; ORCID: 0000–0002–7937–2346

Summary

* Illustrations 2–5 to the article are on the colored inset of the Journal (p. I).

Combination of two or more biological or immunosuppressive drugs in order to achieve a synergistic effect in patients with refractory inflammatory bowel disease (IBD) has been in the spotlight for many years. Combination therapy may include various medications, most often biological and immunosuppressants. Despite the fact that biological therapy of IBD has traditionally focused on drugs that block tumor necrosis factor-alpha, the development of new drugs that act on different targets, such as vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib or ozanimod, has made it possible to use combined immunosuppressive therapy.

The treatment algorithm suggests various combinations of dual biological therapy for 2 categories of patients with IBD: patients with well-controlled luminal IBD and uncontrolled extra-intestinal symptoms (indications such as arthritis or psoriasis) and patients with refractory, uncontrolled IBD. Thus, data on the efficacy and safety of dual biological therapy as a method of treating Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC) remain very limited. In fact, the vast majority of literature consists of individual cases and a series of cases. Given the lack of studies with a high level of evidence, gastroenterologists have turned to larger studies of dual biological therapy in other areas of medicine, such as rheumatology and dermatology.

The aim of this article is to demonstrate clinical experience of combination therapy with genetically engineered biological drugs and selective immunosuppressors in UC, to analyze potential adverse effects or risks associated with combination therapy, and to determine future directions in the use of this treatment.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сокращения.

АДА – адалимумаб
БК – болезнь Крона
ВДМБ – ведолизумаб
ВЗК – воспалительное заболевание кишечника
ВКП – внекишечные проявления
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИЛ – интерлейкин
ИВЗ – иммуновоспалительные заболевания
ИМ – индекс Мейо
ИС – иммуносупрессоры

НЯ – нежелательные явления
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
РЭА – раково-эмбриональный антиген
СОТК – слизистая оболочка толстой кишки
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ФКП – фекальный кальпротектин
ФКС – фиброколоноскопия
ФНО- α – фактор некроза опухоли – α
ЦМВ – цитомегаловирус
ЯК – язвенный колит

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) требуют длительного лечения, которое представляет высокую нагрузку на ресурсы здравоохранения. Медикаментозное лечение включает использование базисных препаратов (месалазин, иммуномодуляторы, такие как азатиоприн или метотрексат), глюкокортикостероидов, биологических препаратов (моноклональных антител против фактора некроза опухоли (анти-ФНО- α), анти-интегринов и анти-интерлейкинов) и малых молекул (ингибиторов янус-киназ и модуляторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов), которые недавно были добавлены к возможным передовым методам лечения [1].

Лечение больных ВЗК направлено на достижение терапевтических целей, которые включают улучшение или нормализацию клинических, биохимических, эндоскопических показателей, а также качества жизни и трудоспособности [1, 2].

Внекишечные проявления (ВКП) присутствуют примерно у 20–25% пациентов после постановки диагноза. В европейском консенсусе приводятся данные о значительно большей частоте ВКП при болезни Крона (БК) по сравнению с язвенным колитом (ЯК) и отмечается, что как минимум одно ВКП встречается у 50% пациентов ВЗК [3]. В основном это костно-суставные и дерматологические проявления. Частота ВКП среди пациентов в Российском национальном Регистре не отличалась достоверно при ЯК и БК и составила 20,1% и 24,5% больных соответственно [4]. Некоторые ВКП не зависят от активности ВЗК и требуют независимого лечения. Кроме того, у некоторых пациентов на протяжении всего заболевания наблюдаются множественные сопутствующие заболевания, связанные в том числе с длительным приемом кортикостероидов (сахарный диабет, остеопороз, надпочечниковая недостаточность и др.), которые часто применяются у больных с субоптимальным клиническим ответом [5].

Около 40% пациентов невосприимчивы к различным видам терапии, что приводит к увеличению потребности в госпитализации и хирургическом вмешательстве. Известно, что у пациентов с ВЗК активируются несколько патогенетических путей воспалительной активности, и по этой причине монотерапия может оказаться недостаточной для лечения всех пациентов [6]. В связи с этим в медицине существует множество сценариев, в которых двойная терапия используется как для индукции, так и для поддержания лечения. Эта стратегия включает комбинацию двух или более методов лечения с различными терапевтическими мишенями с целью достижения оптимального контроля над заболеванием. Данный подход получил большое развитие в онкологическом и гематологическом направлениях [7]. Точно так же у пациентов с ревматологической патологией этот метод используется в некоторых подгруппах пациентов [8–10].

Первое клиническое исследование, в котором оценивалась комбинация биопрепаратов в терапии ВЗК, а именно применение инфликсимаба и натализумаба у пациентов с БК, было проведено в 2007 году [11]. С тех пор в многочисленных публикациях описаны результаты различных сочетаний таргетных препаратов у пациентов с ЯК и БК, как у взрослых, так и у детей [13].

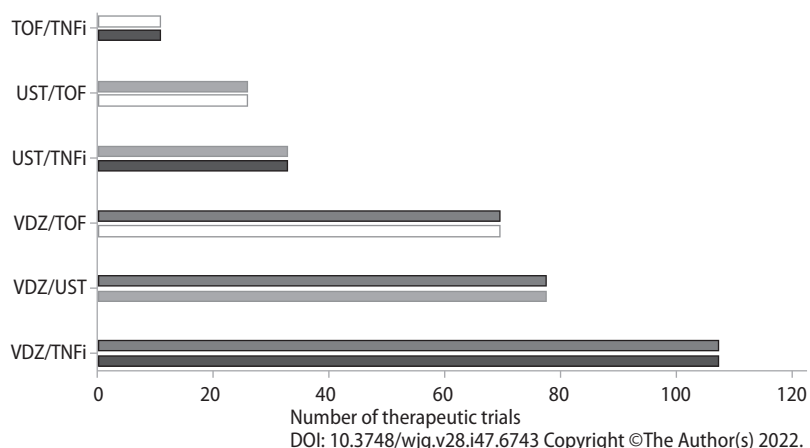
Стратегия, применимая к рефрактерным пациентам с ВЗК, включает комбинацию двух биологических препаратов или биологического препарата в сочетании с низкомолекулярным. Эти схемы варьировались в зависимости от доступности и практического опыта использования препаратов, которые были одобрены после анти-ФНО- α (рис. 1).

Частичный или полный ответ у пациентов с показаниями к двойной терапии рефрактерного ВЗК оценивался с использованием различных метаанализов [8, 12, 14].

В эти исследования были включены пациенты в основном с БК (70%), и в подавляющем

Рисунок 1.

Количество случаев, описанных в исследованиях, включающих 2 или более пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [13].



большинстве показанием к двойной терапии была рефрактерная эндолюминальная активность [8]. Наиболее распространенные комбинации двойной терапии включали ингибиторы ФНО- α и анти-интегрины (48%), устекинумаб и анти-интегрины (19%). В целом наблюдаемый клинический ответ варьировал от 60% до 84% в большинстве публикаций [8, 12]. Однако и клиническая ремиссия, которую достаточно трудно достичь в терапии пациентов с множественной рефрактерностью, колебалась от 47% до 80% у пациентов, получавших комбинированную терапию [8, 10]. При этом показатели ответа были выше у пациентов, получавших двойную терапию по причине ВКП [12].

При язвенном колите наиболее часто используемыми парами были ведолизумаб + ФНО- α и ведолизумаб+ тофацитиниб [15].

Во французском многоцентровом когортном исследовании СОМВЮ проанализировано 143 взрослых пациента с 1 или 2 иммуновоспалительными заболеваниями (ИВЗ), получавших двойную терапию в течение не менее 3 месяцев. Наиболее распространенными ИВЗ были болезнь Крона (63,6%), аксиальный спондилоартрит (37,7%) и язвенный колит (14%). Половина пациентов имели только одно ИВЗ, из которых 60% были болезнью Крона. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила $274,5 \pm 59,3$ недели, а выживаемость к 104 неделе составила 64,1%. Наиболее частыми сочетаниями были ФНО- α препараты с ведолизумабом (30%) или устекинумабом (28,7%). В целом, 50% пациентов достигли значительного и 27% – легкого или умеренного улучшения исходов, о которых сообщают пациенты [16].

В другом недавнем европейском исследовании было показано, что за период наблюдения 45% пациентов вынуждены были прекратить двойную схему, при этом основной причиной являлась потеря ответа (64%), а непереносимость вместе с побочными эффектами составляли меньший процент (12%) [17]. Примечательно, что 21% пациентов смогли

прекратить прием одного препарата из комбинации, не снижая последующую эффективность лечения.

Поскольку большинство предлагаемых комбинаций включают препараты с высоким профилем безопасности, такие как ведолизумаб или устекинумаб, в целом переносимость двойной терапии является приемлемой. Так, частота нежелательных явлений варьировала от 6% до 24% в зависимости от комбинации [8]. Возникновение тяжелых нежелательных явлений с показанием к госпитализации или хирургическому вмешательству наблюдалось только у 0–12% пациентов. Среди них 75% были связаны с инфекциями кишечника и мягких тканей. В недавно опубликованном европейском исследовании большее количество инфекций, требующих госпитализации, наблюдалось у пациентов, получавших ФНО- α , кортикостероиды и иммуномодуляторы, а также у коморбидных пациентов (чаще всего с анкилозирующим спондилоартритом) [17]. Данные осложнения развились только у больных с БК. Важно отметить, что ни в одной публикации не сообщалось о случаях реактивации опоясывающего герпеса. Только один случай герпетического менингоэнцефалита был диагностирован у 43-летнего пациента с БК, получавшего комбинацию, включавшую цертолизумаба пэгол, ведолизумаб и метотрексат, который разрешился после лечения [17].

Таким образом, предполагается два различных клинических варианта, в которых можно использовать стратегию комбинированной терапии: (1) рефрактерное активное поражение кишечника без внекишечных проявлений; и (2) пациенты с ВЗК в стадии ремиссии, но с активными внекишечными проявлениями или сочетанными иммуно-опосредованными воспалительными заболеваниями [10, 13].

Мы предлагаем вашему вниманию клинические наблюдения, при которых в качестве противовоспалительной патогенетической терапии у пациентов с ЯК и наличием ВКП использовали комбинацию ингибитора интегрин $\alpha_4\beta_7$ (ведолизумаб) и блокатора янус-киназ 1, 2, 3 типа (тофацитиниб).

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка К., 32 лет, в марте 2019 года госпитализирована в инфекционную клиническую больницу № 2 города Москвы с жалобами на жидкий стул до

10 раз в сутки с примесью крови; повышение температуры тела до 39°C . При обследовании данных за кишечную инфекцию получено не было. Пациентка

была выписана с диагнозом неуточнённая кишечная инфекция. 22.05.2019 года пациентка госпитализирована в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ с жалобами на сохраняющийся жидкий стул с примесью крови. В анализах крови – лейкоцитоз до $11,7 \cdot 10^9/\text{л}$; эритроциты $4,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 108 г/л; тромбоциты $471 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ – 37 мм/час; уровень сывороточного железа – 5,9 мкм/л; общий белок – 64 г/л, альбумин – 34 г/л, С-РБ – 28 мг/л, фекальный кальпротектин (ФКП) – < 1800 мкг/г, токсины А и В *Cl. difficile* в кале методом ИФА не обнаружены. Диаскин-тест – отрицательный.

По данным фиброколоноскопии (ФКС) слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении отечная, гиперемирована, отмечается рыхлость, умеренная контактная кровоточивость. Определяются множественные эрозии в сигмовидной кишке. Заключение: ЯК, умеренная активность. Индекс эндоскопической активности по Schroeder – 2 балла (рис. 2).

Гистологическое исследование – уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», уменьшение числа бокаловидных клеток, базальный плазмодитоз, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазмодитами, наличие крипт-абсцессов.

Рентгенограмма органов грудной клетки – без патологии. По данным КТ органов брюшной полости – утолщение стенки сигмовидной кишки до 5 мм.

На основании проведенных обследований пациентке был установлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, среднетяжелой степени, умеренной активности. Индекс Мейо – 7 баллов. Назначена противовоспалительная терапия ЯК, согласно клиническим рекомендациям [1]. Однако у пациентки развились нежелательные явления (НЯ) на месалазины в виде кожной сыпи, зуда, эритемы.

В связи с развитием аллергической реакции на базисную терапию, пациентке назначен ведолизумаб по стандартной схеме, в соответствии с инструкцией препарата и Клиническими рекомендациями [1].

На фоне лечения отмечена значительная положительная клиническая и лабораторно-инструментальная динамика. В анализах крови – эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 128 г/л; лейкоциты – $6,7 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты $280 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ – 12 мм/час; уровень сывороточного железа – 12,1 мкм/л; общий белок – 68 г/л, альбумин – 36 г/л, С-РБ – 4 мг/л, ФКП – 180 мкг/г, токсины А и В *Cl. difficile* в кале методом ИФА не обнаружены.

По данным КС слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении розовая, сосудистый рисунок перестроен. Продольные белесые рубцы в поперечно-ободочной кишке. Индекс эндоскопической активности по Schroeder – 0 баллов. Индекс Мейо – 1 балл.

При проведении очередного обследования 29.09.2019 г. по некоторым лабораторным показателям, оценивающим активность воспалительного процесса, отмечена отрицательная динамика: ускорение СОЭ до 32 мм/час; повышение уровня С-РБ до 41 мг/л. Однако по данным ФКС патологические

изменения выявлены не были. В связи с наличием суставного синдрома (артралгии) пациентка обследована у ревматолога. По результатам обследования установлен диагноз – ревматоидный артрит серонегативный, ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.

С учетом сохраняющейся стойкой клинико-эндоскопической ремиссией ЯК и наличия сопутствующей аутоиммунной патологии пациентке дополнительно назначен тофацитиниб по схеме лечения ЯК, в соответствии с инструкцией препарата Клиническими рекомендациями [1].

На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика, которая характеризовалась стабильной клинической картиной язвенного колита – стул 1–2 раза в сутки без патологических примесей, нормальная температура тела, стабильная масса тела, отсутствие артралгий. Через 3 месяца от начала проведения комбинированной терапии в анализах крови отмечалась положительная динамика – эритроциты $4,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 124 г/л; лейкоциты – $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты $288 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ – 8 мм/час; уровень сывороточного железа – 14,1 мкм/л; общий белок – 70 г/л, альбумин – 36 г/л, С-РБ – 3,4 мг/л, ФКП – 260 мкг/г.

Данный опыт по использованию комбинированной биологической терапии и ингибиторов янус-киназ при ЯК являлся первым в нашем клинической работе, в связи с чем необходимо было регулярно и тщательно оценивать потенциальные НЯ или риски, связанные с комбинированной иммуносупрессивной терапией.

Через 6 месяцев от начала комбинированной противовоспалительной терапии нами была проведена комплексная оценка состояния пациентки. Клинически у пациентки сохранялась частота стула 1–2 раза в сутки без патологических примесей, температура в пределах нормы, общее самочувствие удовлетворительное.

По данным лабораторно-инструментальных исследований в анализах крови – гемоглобин 131 г/л; эритроциты $4,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты – $7,7 \cdot 10^9/\text{л}$; тромбоциты $248 \cdot 10^9/\text{л}$; СОЭ – 6 мм/час; уровень сывороточного железа – 14,0 мкм/л; общий белок – 69 г/л, альбумин – 38 г/л, С-РБ – 2 мг/л, ФКП – 180 мкг/г. Серологические маркеры ЦМВ-инфекции и вируса Эпштейн-Барра (IgG и IgM) не повышены. Токсины А и В *Cl. difficile* в кале методом ИФА не обнаружены. Диаскин-тест – отрицательный. Уровень РЭА, СА 19–9, СА 242 – в пределах референтных значений.

КТ органов брюшной полости и органов грудной клетки – без патологии.

По данным КС от 9.03.2020 г. слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении розовая, гладкая, блестящая. Индекс эндоскопической активности по Schroeder – 0 баллов (рис. 3). Вирусная ДНК ЦМВ, ДНК вируса Эпштейн-Барра в исследуемом биопсийном материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружены. Индекс Мейо составил 0–1 балл.

В настоящее время пациентка продолжает получать двойную иммуносупрессивную терапию, сохраняя клинико-эндоскопическую ремиссию ЯК, отсутствие проявлений артрита и артралгий.

Каждые полгода проводится мониторинг эффективности и безопасности проводимой терапии. За весь период наблюдения у пациентки не отмечено каких-либо нежелательных явлений, связанных с двойной иммуносупрессивной терапией: ни обострения хронических заболеваний, ни развития каких-либо серьезных инфекционных осложнений. Следует отметить, что период наблюдения совпал с пандемией новой коронавирусной инфекции. В связи с проведением двойной терапии таргетными иммуносупрессивными препаратами пациентке

не проведена вакцинация против коронавирусной инфекции COVID-19, однако, больная не имела клинических и лабораторно-инструментальных проявлений коронавирусной инфекции.

Таким образом, двойная терапия селективным генно-инженерным биологическим препаратом и ингибитором янус-киназ может быть возможным вариантом для больных ЯК с наличием сопутствующего аутоиммунного заболевания для достижения «глубокой» ремиссии ЯК и купирования внекишечных проявлений

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка В., 44 года госпитализирована в апреле 2021 г. в отделение лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ с жалобами на жидкий стул до 6–8 раз с примесью крови и слизи, тенезмы, подъем температуры до 37,6–38,0°C, снижение массы тела на 5 кг за три месяца, боли в крупных суставах летучего характера. При обследовании а анализах крови – лейкоцитоз до 13,3–14,6*10⁹/л; эритроциты 3,8*10¹²/л; гемоглобин 98 г/л; тромбоциты 388*10⁹/л; СОЭ – 36 мм/час; уровень сывороточного железа – 4,9 мкм/л; общий белок – 60 г/л, альбумин – 30 г/л, С-РБ – 47 мг/л, ФКП – < 1800 мкг/г, токсины А и В *Cl. difficile* в кале не обнаружены.

По данным КС слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении отечна, гиперемирована, зерниста, контактно кровоточит, с множественными сливающимися эрозиями, округлыми язвами до 0,6–0,8 см в диаметре, покрытыми фибрином. Гаустры сглажены. Индекс эндоскопической активности по Schroeder – 3 балла (рис. 4).

Гистологическое исследование – уменьшение числа бокаловидных клеток, выраженная лимфо-плазмодитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, наличие крипт-абсцессов.

Рентгенограмма органов грудной клетки – без патологии. Диаскин-тест – отрицательный.

Выполнено УЗИ органов брюшной полости и кишки – эхопризнаки колита, тотальное поражение, активность процесса выражена – толщина стенки толстой кишки до 6–7 мм, с гиперэхогенными включениями (язвы). По данным КТ органов брюшной полости – утолщение стенки толстой кишки на всем протяжении до 5–7 мм.

Антинуклеарные антитела – отрицательные, антитела к митохондриям (АМА) – отрицательные, антитела к гладким мышцам – отрицательные, антитела к ДНК – отрицательные, антитела к цитруллинированному виментину – отрицательные.

Рентгенограмма крестцово-подвздошного сочленения – патологии не выявлено. Рентгенограмма коленных, локтевых, лучезапястных суставов – признаков артрита не выявлено.

На основании проведенных обследований пациентке установлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, тяжелой степени, высокой активности. Внекишечные проявления – артралгии. Индекс Мейо – 10 баллов. С учетом тяжести заболевания и наличия внекишечных проявлений

назначена терапия тофацитинибом в соответствии с Клиническими рекомендациями [1].

На фоне проводимой терапии у пациентки отмечена положительная динамика – частота стула уменьшилась до 4-х раз в сутки, с незначительным количеством слизи, боли в суставах не беспокоили. По данным лабораторных исследований в анализах крови – гемоглобин 114 г/л; эритроциты 4,0*10¹²/л; лейкоциты – 6,2*10⁹/л; тромбоциты 360*10⁹/л; СОЭ – 12 мм/час; уровень сывороточного железа – 10,0 мкм/л; общий белок – 66 г/л, альбумин – 33 г/л, С-РБ – 8 мг/л, ФКП – 680 мкг/г.

В связи с сохраняющимися признаками минимальной активности воспалительного процесса через 4 месяца выполнена контрольная ФКС: осмотр на 20 см в подвздошную кишку, в данном отделе без особенностей. Слизистая оболочка толстой кишки бледно-розовая, гладкая, блестящая, с единичными поверхностными белесыми рубцами, множественными мелкими псевдополипами. Слизистая оболочка сигмовидной кишки очагово гиперемирована, зерниста, с множественными рубцовыми изменениями, контактно умеренно кровоточит. Сосудистый рисунок не прослеживается, либо перестроен. Индекс эндоскопической активности по Schroeder – 1–2 балла.

С целью достижения эндоскопической ремиссии ЯК пациентке назначен ведолизумаб по схеме лечения ЯК, рекомендуемой Клиническими рекомендациями [1].

Повторно проведено полное контрольное обследование через 6 месяцев от начала двойной иммуносупрессивной терапии.

По данным лабораторных исследований в анализах крови – гемоглобин 134 г/л; эритроциты 4,7*10¹²/л; лейкоциты – 5,7*10⁹/л; тромбоциты 260*10⁹/л; СОЭ – 10 мм/час; уровень сывороточного железа – 14,7 мкм/л; общий белок – 69 г/л, альбумин – 36 г/л, С-РБ – 2 мг/л, ФКП – 120 мкг/г. Серологические маркеры ЦМВ-инфекции и вируса Эпштейн-Барра (IgG и IgM) не повышены. Диаскин-тест – отрицательный. СА 19–9 не повышен.

КТ органов брюшной полости и органов грудной клетки – без патологии.

Выполнена контрольная КС: слизистая оболочка толстой кишки бледно-розовая, гладкая, блестящая, с единичными мелкими псевдополипами. Сосудистый рисунок не прослеживается, либо перестроен. Индекс эндоскопической активности по

Schroeder – 0 баллов (рис. 5). Вирусная ДНК ЦМВ, вируса Эпштейн-Барра в исследуемом материале методом ПЦР не обнаружены.

В настоящее время пациентка также продолжает получать двойную иммуносупрессивную терапию на протяжении 2-х лет, сохраняя

клинико-эндоскопическую и иммунобиологическую ремиссию заболевания.

За весь период наблюдения у пациентки не зарегистрировано каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с двойной иммуносупрессивной терапией, кроме сезонных ОРВИ.

Заключение

Для назначения комбинированной терапии генно-инженерным биологическим препаратом и ингибитором янус-киназ необходим тщательный отбор и последующий мониторинг пациентов с учетом рисков развития любых НЯ, как инфекционных, так и онкологических.

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания эффективности комбинированной биологической терапии у пациентов с рефрактерными ВЗК и/или резистентными внекишечными проявлениями с целью индукции и поддержания клинико-эндоскопической ремиссии заболевания.

По мере того, как на фармацевтическом рынке появляется все больше генно-инженерных биологических препаратов с различными мишенями

воздействия, их биосимиларов, синтетических таргетных иммуносупрессоров возможности комбинированной терапии станут безграничными. Повысится ли эффективность этих препаратов при использовании в сочетании с другим биологическими препаратами и насколько изменится профиль безопасности при использовании комбинированной терапии будет определено в будущих исследованиях. Также, не менее существенным и важным при назначении двойной биологической и/или иммуносупрессивной терапии, будет вопрос об отмене одного из биологических препаратов или селективных иммуносупрессоров при достижении клинико-эндоскопической и/или гистологической ремиссии заболевания.

Литература | References

- Shelygin Yu. A., Ivashkin V. T., Belousova E. A. et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10–44. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–10–44.
Шельгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Белоусова Е. А. и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproktologia*. 2023;22(1):10–44. doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–10–44.
- Turner D., Ricciuto A., Lewis A., D'Amico F., Dhaliwal J., Griffiths A. M., Bettenworth D., Sandborn W. J., Sands B. E., Reinisch W., Schölmerich J., Bemelman W., Danese S., Mary J. Y., Rubin D., Colombel J. F., Peyrin-Biroulet L., Dotan I., Abreu M. T., Dignass A.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- Harbord M., Annesse V., Vavricka S. R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K. M., Burisch J., De Vos M., De Vries A. M., Dick A. D., Juillerat P., Karlsen T. H., Koutroubakis I., Lakatos P. L., Orchard T., Papay P., Raine T., Reinshagen M., Thaci D., Tilg H., Carbonnel F.; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Mar;10(3):239–54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- Belousova E. A., Shelygin Yu. A., Achkasov S. I. et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primery Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologia*. 2023;22(1):65–82. (in Russ.) doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–65–82.
- Белоусова Е. А., Шельгин Ю. А., Ачкасов С. И. и Соавт. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колoproktologia*. 2023;22(1):65–82. doi: 10.33878/2073–7556–2023–22–1–65–82.
- McDonnell M., Harris R. J., Borca F., Mills T. et al High incidence of glucocorticoid-induced hyperglycaemia in inflammatory bowel disease: metabolic and clinical predictors identified by machine learning. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020 Nov;7(1): e000532. doi: 10.1136/bmjgast-2020–000532.
- Graham D. B., Xavier R. J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2020 Feb;578(7796):527–539. doi: 10.1038/s41586–020–2025–2.
- Privitera G., Pugliese D., Lopetuso L. R., Scaldaferrri F., Neri M., Guidi L., Gasbarrini A., Armuzzi A. Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: sequential and combined approaches. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Apr 27;14:17562848211006669. doi: 10.1177/17562848211006669.
- Alayo Q. A., Fenster M., Altayar O. et al. Systematic Review With Meta-analysis: Safety and Effectiveness of Combining Biologics and Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 360. 2022 Feb 10;4(1): otac002. doi: 10.1093/crocol/otac002.
- Abreu M. T. Combining Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019 Oct;15(10):549–551. PMID: 31802979
- Gold S. L., Steinlauf A. F. Efficacy and Safety of Dual Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2021 Sep;17(9):406–414. PMID: 34602905
- Sands B. E., Kozarek R., Spainhour J., Barish C. F., Becker S., Goldberg L., Katz S., Goldblum R., Harrigan R., Hilton D., Hanauer S. B. Safety and tolerability of con-

- current natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Jan;13(1):2–11. doi: 10.1002/ibd.20014.
12. Ahmed W., Galati J., Kumar A., Christos P. J., Longman R., Lukin D. J., Scherl E., Battat R. Dual Biologic or Small Molecule Therapy for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar;20(3): e361-e379. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.034.
 13. Balderramo D. Role of the combination of biologics and/or small molecules in the treatment of patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2022 Dec 21;28(47):6743–6751. doi: 10.3748/wjg.v28.i47.6743.
 14. Ribaldone D.G., Pellicano R., Venero M., Caviglia G. P., Saracco G. M., Morino M., Astegiano M. Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Apr;54(4):407–413. doi: 10.1080/00365521.2019.1597159.
 15. Mas E.B., Calvo X. C. Selecting the Best Combined Biological Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Clin Med.* 2022 Feb 18;11(4):1076. doi: 10.3390/jcm11041076.
 16. Guillo L., Flachaire B., Avouac J. et al.; COMBIO Study Group. Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study. *Dig Liver Dis.* 2023 Jan;55(1):61–68. doi: 10.1016/j.dld.2022.07.012.
 17. Goessens L., Colombel J. F., Outtier A. et al.; European COMBIO study group; Rahier JF. Safety and efficacy of combining biologics or small molecules for inflammatory bowel disease or immune-mediated inflammatory diseases: A European retrospective observational study. *United European Gastroenterol J.* 2021 Dec;9(10):1136–1147. doi: 10.1002/ueg2.12170.

К статье

Эффективность и безопасность двойной терапии — биологической и малыми молекулами у пациентов с язвенным колитом (стр. 5–12)

To article

Efficacy and safety of dual therapy — biological and small molecules in patients with ulcerative colitis (p. 5–12)

Рисунок 2. Фиброколоноскопия больной К. Индекс эндоскопической активности по Schroeder — 2 балла (Белоусов С. В.).

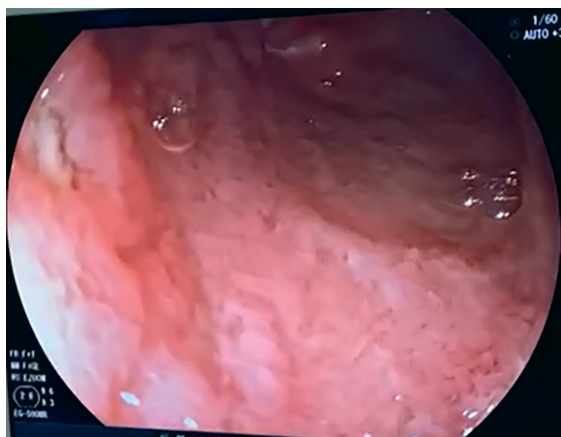


Рисунок 3. Фиброколоноскопия больной К. Индекс эндоскопической активности по Schroeder — 0 баллов (Белоусов С. В.).

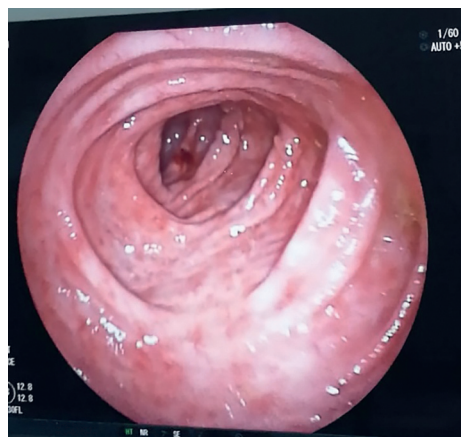


Рисунок 4. Фиброколоноскопия больной В. Индекс эндоскопической активности по Schroeder — 3 балла (Белоусов С. В.).

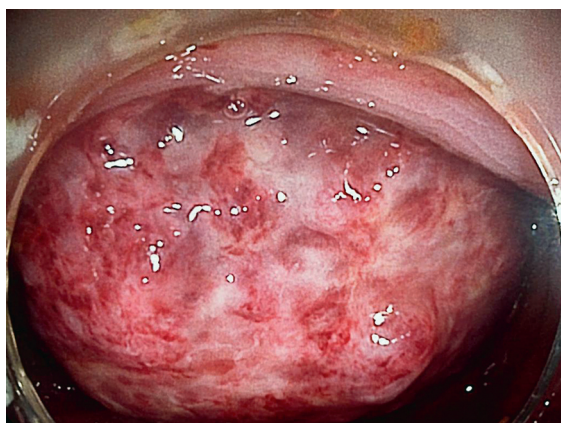


Рисунок 5. Фиброколоноскопия больной К. Индекс эндоскопической активности по Schroeder — 0 баллов (Белоусов С. В.).

