



¹ Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

² Национальный
медицинский
исследовательский
центр
колопроктологии
им. А.Н. Рыжих

³ Научно-
исследовательский
институт
организации
здравоохранения
и медицинского
менеджмента

Эффективность препарата устекинумаб у пациента с язвенным колитом после неудачи терапии блокаторами ФНО-альфа, блокатором янус-киназ и ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина

О.В. Князев, д.м.н.^{1,2,3}, А.В. Каграманова, к.м.н.¹, М.Ю. Звяглова¹,
А.А. Лищинская, к.м.н.¹, Н.А. Фадеева, к.м.н.¹, Н.Г. Самсонова, к.м.н.¹,
И.А. Ли, д.м.н.¹, А.И. Парфенов, проф.¹

Адрес для переписки: Олег Владимирович Князев, oleg7@bk.ru

Для цитирования: Князев О.В., Каграманова А.В., Звяглова М.Ю. и др. Эффективность препарата устекинумаб у пациента с язвенным колитом после неудачи терапии блокаторами ФНО-альфа, блокатором янус-киназ и ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 24–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-30-24-31

В статье на конкретном примере продемонстрирована клиническая эффективность препарата устекинумаб при тяжелой форме язвенного колита после неудачи терапии блокаторами фактора некроза опухоли альфа, блокатором янус-киназ и ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, устекинумаб, язвенный колит

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Данная патология относится к тяжелым заболеваниям терапевтического профиля из-за сомнительного прогноза, рецидивирующего, иногда непрерывного течения, развития осложнений, требующих хирургического вмешательства [2]. Эпидемиологические исследования последнего десятилетия свидетельствуют о значительном росте заболеваемости ЯК. В экономически развитых странах она превышает 200 человек на 100 тыс. населения. Заболеваемость среди мужчин и женщин

сопоставима, причем пик заболеваемости приходится на социально активный возраст от 20 до 40 лет [3].

Выбор консервативного лечения ЯК определяется протяженностью поражения кишки, тяжестью течения заболевания, наличием внекишечных проявлений, длительностью заболевания, эффективностью и безопасностью предыдущей терапии, а также риском развития осложнений ЯК. Для сохранения длительной ремиссии больной ЯК должен пожизненно получать противорецидивную терапию [1, 4]. Тем не менее у половины больных ЯК рецидивирует в течение первого года после установления диагноза, ремиссия в течение 3–7 лет

сохраняется лишь у четверти больных, а ежегодные рецидивы наблюдаются у каждого пятого пациента. Только у половины больных после первой атаки ЯК ремиссия сохраняется на протяжении пяти лет. Примерно 20% больных переносят колэктомия в течение десяти лет, 30% – в течение 25 лет. В среднем оперативные вмешательства при ЯК выполняются в 10–20% случаев [5].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно повлияло на длительность ремиссии, частоту рецидивов и развитие осложнений ЯК. Внедрение ГИБП в лечебную практику позволило эффективнее преодолевать гормонорезистентность и гормонозависимость ЯК. Кроме того, на фоне применения ГИБП снижаются риск развития рецидива, частота оперативных вмешательств, а также повышается качество жизни больных [6]. Однако часть пациентов с ЯК не отвечают на терапию блокаторами фактора некроза опухоли



(ФНО) альфа. У 10–20% пациентов с ЯК отсутствует первичный ответ на терапию блокаторами ФНО-альфа, что расценивается как первичная неэффективность терапии [7, 8]. В 17–22% случаев из-за вторичной потери ответа на терапию или развития нежелательных явлений пациенты, первоначально ответившие на терапию блокаторами ФНО-альфа, прекращают лечение [7, 8]. 19–30% пациентов требуется оптимизация терапии ГИБП [7]. В случае неудачи терапии первым препаратом анти-ФНО-альфа обычно пациента переводят на другой блокатор ФНО-альфа. Ответ на второй блокатор ФНО-альфа после неудовлетворительных результатов лечения препаратом того же класса зависит от ряда факторов. Эффективность терапии вторым блокатором ФНО-альфа напрямую связана с причиной, по которой врач переводит пациента с одного анти-ФНО-альфа-препарата на другой. Подобный перевод может быть обусловлен непереносимостью препарата, первичной или вторичной неэффективностью терапии.

Как показывает анализ объединенных данных, в случае развития нежелательных явлений на фоне применения первого препарата анти-ФНО-альфа ремиссия после перевода пациента на другой препарат анти-ФНО-альфа достигается в 61% случаев. При вторичной неэффективности терапии первым препаратом анти-ФНО-альфа ремиссия при использовании второго анти-ФНО-альфа достигается в 45% случаев. При первичной неэффективности терапии ремиссия на фоне применения второго препарата анти-ФНО-альфа достигается в 30% случаев [7]. Не следует забывать и о проблеме гормонозависимости и гормонорезистентности, которая имеет место почти у 50% пациентов с ЯК [9].

Таким образом, существует потребность в разработке новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с воспа-

лительными заболеваниями кишечника (ВЗК), которые позволили бы добиться быстрой индукции клинической ремиссии, снизить риск иммуногенности и иных побочных эффектов [10] и характеризовались бы минимальным количеством побочных эффектов [11].

В 2020 г. в России для лечения больных ЯК зарегистрирован новый ингибитор устекинумаб (УСТ). УСТ – полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой специфичностью к субъединице p40 интерлейкинов (ИЛ) 12 и 23. УСТ блокирует биологическую активность ИЛ-12 и ИЛ-23, предотвращая связывание p40 с рецептором ИЛ-12R-бета-1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток [12].

Рассмотрим ключевые результаты клинического исследования UNIFI, посвященного оценке эффективности препарата УСТ при ЯК среднетяжелого и тяжелого течения как у бионаивных пациентов, так и у пациентов с предшествующей неудачей терапии блокаторами ФНО-альфа.

Результаты клинического исследования UNIFI

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы (первое исследование – индукция ремиссии на фоне терапии УСТ внутривенно, второе – поддерживающая терапия УСТ подкожно с рандомизированной отменой препарата), проводимых по одному протоколу (UNIFI, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02407236), пациенты старше 18 лет со средними и тяжелыми формами ЯК получали УСТ в течение года и более [13]. После индукционной терапии УСТ клиническая ремиссия (индекс Мейо ≤ 2 баллов, отдельных показателей > 1 не зафиксировано) у пациентов, принимавших УСТ, отмечалась чаще, чем у тех, кто получал плацебо, как после индукционной внутривенной терапии, так и на 44-й неделе поддерживающей терапии УСТ.

Профиль безопасности УСТ был сопоставим при ЯК и псориазе [12, 13].

На начальном этапе индукционной терапии (нулевая неделя) пациенты случайным образом в соотношении 1 : 1 : 1 были распределены на группы и получали внутривенно:

- 1) УСТ 130 мг (~2 мг/кг);
- 2) дозу УСТ в зависимости от диапазона веса ~6 мг/кг (260 мг (≤ 55 кг), 390 мг (> 55 кг, ≤ 85 кг) или 520 мг (> 85 кг));
- 3) плацебо.

Клинический ответ регистрировался на восьмой неделе индукционной терапии, далее определялась тактика лечения. Пациенты, достигшие клинического ответа ($\geq 30\%$ и ≥ 3 -балльное снижение от исходного индекса Мейо, ≥ 1 -балльное снижение или значение 0/1 в подкатегории ректального кровотечения) на восьмой неделе, а также пациенты, не ответившие на терапию плацебо, получившие индукционную терапию внутривенным УСТ (~6 мг/кг) на восьмой неделе и достигшие клинического ответа на 16-й неделе, были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 : 1 на группы поддерживающей терапии (нулевая неделя) для получения УСТ подкожно:

- 1) УСТ 90 мг каждые 12 недель;
- 2) УСТ 90 мг каждые восемь недель;
- 3) плацебо до 40-й недели.

Эти пациенты представляли рандомизированную популяционную группу для первичного анализа в зависимости от назначенного лечения. Пациенты, не достигшие клинического ответа на восьмой неделе индукции, получали 90 мг УСТ подкожно и повторно оценивались на 16-й неделе. Пациенты, достигшие клинического эффекта, начинали получать поддерживающую терапию УСТ подкожно 90 мг каждые восемь недель (получавшие УСТ с задержкой). Пациенты, которые позже ответили на терапию УСТ, а также пациенты на индукционной внутривенной терапии плацебо, которые достигли клинического ответа на восьмой неделе, а затем получали



подкожно плацебо, составили нерандомизированную группу поддерживающего лечения. Кроме того, проводилась оценка пациентов с клиническим обострением и утратой ответа на терапию. Доза УСТ не менялась в течение 44 недель поддерживающей терапии.

Основные показатели эффективности, оцениваемые на восьмой неделе индукционной терапии и 44-й неделе поддерживающей терапии, главным образом включали индекс Мейо (клинический ответ/клиническая ремиссия/эндоскопическое улучшение). Два определения клинической ремиссии применялись в соответствии с международными требованиями (индекс Мейо ≤ 2 , без отдельных подкатегорий > 1 ; подкатегории: количество стула ≤ 3 , ректальное кровотечение 0, эндоскопия 0/1). Клинически значимая ремиссия, не требовавшая эндоскопии, определялась по подкатегориям индекса Мейо: частота стула 0/1, ректальное кровотечение 0. Значение в подкатегории эндоскопии 0/1 трактовалось как улучшение эндоскопической картины. Улучшение гистологической картины оценивали по индексу Гебса: $< 5\%$ инфильтрации крипт нейтрофилами, отсутствие разрушения крипт, эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани [13]. Оценивали основные показатели маркеров воспаления (сывороточный С-реактивный белок (СРБ)/фекальный кальпротектин (ФКП)/фекальный лактоферрин). Данные о безопасности препарата (инфекции/серьезные инфекции/серьезные нежелательные явления) анализировались на протяжении восьминедельной внутривенной индукционной терапии и 44-недельной подкожной поддерживающей терапии.

В анализе исследований UNIFI (индукционная и поддерживающая терапия), которые на данный момент являются крупнейшими исследованиями УСТ у пациентов с ЯК, показатели фармакокинетики УСТ в целом сопоставимы между ЯК и болезнью Крона (БК). После индукционной дозы

пик средней концентрации УСТ был одинаковым как у пациентов с ЯК в исследовании UNIFI, так и у ранее проанализированных пациентов с БК [10], хотя уровень средней концентрации УСТ на восьмой неделе индукционной терапии, а также минимальные уровни средней концентрации УСТ во время поддерживающей терапии у пациентов с ЯК были несколько выше, чем у пациентов с БК. Подобные фармакокинетические характеристики и дозозависимый эффект инфликсимаба, адалимумаба и ведолизумаба подтверждают целесообразность применения схожих доз у пациентов как с БК, так и с ЯК [14–17]. При острой тяжелой форме ЯК, характеризующейся высокой воспалительной реакцией и более быстрым клиренсом препарата, применялись более высокие дозы инфликсимаба [18, 19]. Этот подход не может напрямую применяться к УСТ, поскольку индукционная терапия при ЯК и БК предполагает однократное внутривенное введение. При использовании инфликсимаба коррекция дозы после утраты ответа на препарат у пациентов с ЯК проводится чаще, чем у пациентов с БК [20, 21]. Вместе с тем коррекция дозы после утраты ответа на препарат не оценивалась при поддерживающей терапии в исследовании UNIFI. Анализ зависимости «доза – ответ» в данном исследовании, включая особенности фармакокинетики у пациентов с ЯК и утратой ответа на терапию, в сочетании с сообщавшимися ранее данными о коррекции дозы УСТ у пациентов с БК [22] подразумевает, что сокращение интервала дозирования с 12 до восьми недель способно восстановить клинический ответ после его утраты. То, что данные о корректировке дозы у пациентов с БК могут применяться к пациентам с ЯК, дополнительно подтверждается схожей фармакокинетикой УСТ у пациентов с ЯК или БК, а также сходным влиянием на среднюю концентрацию УСТ. Сходная фармакокинетика биологических препаратов у па-

циентов с ЯК и БК также может указывать на нецелесообразность дальнейших исследований, направленных на поиск различий в их фармакокинетики и дозировании, подчеркивая возможность экстраполяции и применения этих результатов в отношении не только указанных препаратов, но и более эффективных новых биологических препаратов для лечения ВЗК.

Установлена связь между средней концентрацией УСТ и критериями эффективности (клинические/гистологические/воспалительные биомаркеры) [22]. При анализе мультивариабельной логистической регрессии на восьмой неделе индукционной терапии средняя концентрация УСТ, нормализация СРБ ($\leq 3,0$ мг/л), фекальный лактоферрин ($\leq 7,2$ мкг/г) наиболее тесно связаны с клиническим ответом на восьмой неделе. Идентификация нормализации СРБ на восьмой неделе (по сравнению с исходным уровнем) и фекального лактоферрина в качестве факторов, связанных с клиническим ответом на восьмой неделе, согласуется с анализами средней концентрации УСТ. В этом анализе заслуживает внимания нормализация фекального лактоферрина, а не кальпротектина при индукционной терапии, поскольку последний более широко изучается при ВЗК [23, 24]. Тем не менее оба маркера сильно коррелируют с активностью воспаления слизистой оболочки толстой кишки.

Оптимальное минимальное значение средней концентрации УСТ поддерживающей терапии может оцениваться при достижении равновесной концентрации, которая, как правило, достигается с помощью второго поддерживающего подкожного введения УСТ. Связь между статусом ремиссии в начале поддерживающей терапии и клинической ремиссией на 44-й неделе сочтается с более выраженным значением «доза – эффект» у пациентов, у которых не наблюдалось выраженного ответа на индукционную терапию. Разница между



значениями «доза – эффект» во время поддерживающей терапии говорит о том, что если дозирование УСТ 90 мг каждые восемь недель эффективно для всех пациентов, то дозирование 90 мг каждые 12 недель может быть эффективным у пациентов, достигших положительного эффекта на индукционной терапии.

Был сделан еще один важный вывод: неэффективность терапии иммуномодуляторами (6-меркаптопурин/азатиоприн/метотрексат) или биологической терапии в анамнезе не повлияла на среднюю концентрацию УСТ у пациентов с ЯК. Эти данные свидетельствуют о том, что любое потенциальное влияние сопутствующих иммуномодуляторов на эффективность УСТ при ЯК скорее всего не ассоциируется с изменениями значений средней концентрации УСТ, как установлено для анти-ФНО-альфа [25].

Пациенты с ЯК, получавшие УСТ, продемонстрировали низкую иммуногенность (5,7%). У пациентов с антителами к препарату устекинумаб (ADA+) антитела были преходящими у 44% пациентов, у 72% пациентов они не были нейтрализующими. Не обнаружено связи между средней концентрацией УСТ и частотой инфекционных осложнений или серьезных побочных эффектов, что совпадает с данными при БК [22]. Таким образом, безопасность УСТ, видимо, не зависит от уровня доз в исследовании.

Можно сказать, что фармакокинетика УСТ у пациентов с БК и пациентов с ЯК совпадает. При ЯК значения средней концентрации УСТ были пропорциональны вводимой дозе, на которую не повлиял предшествующий прием биологических препаратов или сопутствующая терапия иммуномодуляторами; ассоциированная с клиническими, гистологическими и нормализованными улучшениями и нормализацией воспалительных маркеров и не связанная с побочными явлениями. Помимо средней концентрации УСТ нормализация показателей СРБ,

фекального лактоферрина на восьмой неделе была связана с клинической эффективностью на восьмой неделе. Ремиссия, достигнутая до начала поддерживающей терапии, ассоциировалась с устойчивой ремиссией на 44-й неделе. Фармакокинетика и зависимость между дозой и ответом указывают на целесообразность использования индукционной терапии в дозе ~6 мг/кг с последующей поддерживающей терапией в дозе 90 мг каждые восемь недель. В то же время поддерживающая терапия 90 мг каждые 12 недель также продемонстрировала эффективность у пациентов, достигших устойчивой ремиссии после индукционной терапии. Хотя предлагаемые целевые значения средней концентрации УСТ (индукционная доза $\geq 3,7$ мкг/мл, доза поддерживающей терапии $\geq 1,3$ мкг/мл) требуют подтверждения, большое исследование фармакокинетики УСТ при ЯК предоставляет важные и полезные данные для оценки эффективности УСТ у пациентов с ЯК.

Таким образом, УСТ продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в качестве препарата для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК среднетяжелого и тяжелого течения после неудачной терапии блокаторами ФНО-альфа или традиционными иммуносупрессорами.

В настоящее время опыт применения УСТ у больных ЯК в реальной клинической практике невелик.

Клиническое наблюдение

Пациент Л. 1984 г.р. в 2011 г. впервые заметил примесь алой крови в оформленном стуле, в связи с чем обратился к проктологу по месту жительства. Амбулаторно проведена фиброколоноскопия (ФКС). Патологии не выявлено, состояние расценивалось как обострение хронического геморроя. Проведена местная терапия с положительным эффектом. Весной 2016 г. в стуле вновь обнаружилась примесь алой крови,

появилась боль в животе. Пациента госпитализировали в городскую клиническую больницу № 51, где диагностировали тромбоз наружного геморроидального узла. В экстренном порядке в июне 2016 г. выполнена геморроидэктомия. Через неделю стул участился до десяти раз в день, отмечалась обильная примесь крови, усилился болевой абдоминальный синдром, повысилась температура тела (до 37,5 °С). ФКС выявила эндоскопические признаки ЯК, тотальное поражение, что подтверждено гистологически – в биопсийном материале фрагменты грануляций и фиброзной ткани с выраженным хроническим воспалением и некрозом по краю. Таким образом, установлен диагноз: язвенный колит, тотальное поражение, впервые выявленный, средней тяжести. Пациенту назначены кишечные антисептики, месалазин 3 г/сут перорально, свечи с месалазином 500 мг/сут, спазмолитики, микроклизмы с гидрокортизоном 125 мг два раза в сутки, перорально глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон 60 мг/сут). Больной выписан с улучшением, амбулаторно рекомендации соблюдал.

При достижении дозы преднизолона 40 мг симптомы заболевания возобновились, пациент госпитализирован в отделение лечения ВЗК Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и толстой кишки: эхопризнаки колита, тотальное поражение, активность процесса выражена – толщина стенки толстой кишки до 6–7 мм, с гиперэхогенными включениями (язвы). ФКС: язвенный колит, тотальное поражение, высокая активность процесса (множественные сливные эрозии и язвы во всех отделах толстой кишки).

Назначены антибактериальная и противовоспалительная терапия преднизолоном 120 мг/сут, микроклизмы с преднизолоном. Из-за развития гормональной за-



висимости для достижения бестероидной ремиссии больному начали индукционный курс антицитокиновой терапии адалимумабом 160 мг подкожно в комбинации с азатиоприном 100 мг/сут. По результатам контрольного УЗИ ОБП отмечались уменьшение толщины стенки толстой кишки до 4 мм, появление дифференцировки на слои, уменьшение количества гиперэхогенных включений (язвенных дефектов). Большой выпяски он продолжил прием месалазина 4 г/сут, азатиоприна 100 мг/сут. Преднизолон был отменен по стандартной схеме (уменьшение дозы на 5 мг в неделю). Выполнены инъекции адалимумаба 40 мг один раз в 14 дней. Спустя три месяца после завершения приема ГКС, несмотря на проводимую противовоспалительную терапию, стул приобрел кашицеобразную консистенцию, частота – четыре-пять раз в сутки, примесь крови. В мае 2017 г. пациент повторно госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова. УЗИ ОБП: эхопризнаки колита, обострение. ФКС: аппарат проведен в средней трети сигмовидной кишки. Дальнейшее исследование прекращено из-за высокого риска ятрогении. Слизистая оболочка сигмовидной и прямой кишки гиперемирована, зерниста, контактно кровоточит, с множественными сливающимися эрозиями, округлыми язвами до 0,6 см в диаметре, покрытыми фибрином. Гаустры сглажены. С учетом выраженной эндоскопической активности повторно начата терапия преднизолоном 120 мг внутривенно, продолжено лечение месалазином 4 г/сут, антибактериальными препаратами. Выполнены коррекция водно-электролитных нарушений и восполнение дефицита железа. На основании клинических данных и результатов проведенного обследования терапия адалимумабом признана неэффективной. Принято решение о смене ГИБП. С июля 2017 г. начата терапия инфликсимабом по стандартной

схеме 5 мг на 1 кг массы тела, по графику индукции «нулевая – вторая – шестая недели», далее – один раз в восемь недель.

В ноябре 2017 г. 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 прямой кишки очагово гиперемирована, зерниста, с множественными рубцовыми изменениями, контактно умеренно кровоточит. Сосудистый рисунок не прослеживается либо перестроен. Рекомендовано продолжить лечение месалазином 4 г/сут, азатиоприном 100 мг/сут, месалазин местно. Продолжена терапия инфликсимабом каждые восемь недель. Через две-три недели после каждой инфузии инфликсимаба пациент отмечал незначительную слабость в конечностях, но особого значения этому не придавал, поскольку указанные изменения нивелировались самостоятельно в течение нескольких дней.

В декабре 2017 г., через три недели после очередной инфузии инфликсимаба, пациент отметил прогрессирующую слабость в конечностях, преимущественно в руках, болезненность в мышцах верхнего плечевого пояса при движениях. При госпитализации исключен инфекционный генез заболевания. Впоследствии пациент наблюдался совместно с неврологом. Игольчатая электромиография (ЭНМГ) показала вялотекущий (преимущественно компенсированный) процесс на мышечном или нервально-уровне. Данные стимуляционной ЭНМГ указывали на незначительно выраженный демиелинизирующий характер процесса. Изменения расценивались как демиелинизирующее поражение периферических нервов на фоне антицитокиновой терапии инфликсимабом. После его отмены слабость в мышцах

верхних конечностей постепенно регрессировала, препарат заменили ингибитором альфа-4-бета-7-интегрина ведолизумабом.

В сентябре 2018 г. проведена контрольная колоноскопия: эндоскопическая ремиссия ЖК сохранялась. Продолжена биологическая терапия ведолизумабом. В феврале 2020 г. на фоне общего благополучия участился стул – свыше десяти раз в сутки с примесью крови и слизи. Больной был госпитализирован в отделение лечения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении в анализах крови обращали на себя внимание железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин – 100 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$, сывороточное железо – 2 мкм/л), лейкоцитоз до $16 \times 10^9/л$ с палочкоядерным сдвигом до 20%, повышение СРБ до 230 мг/л, снижение общего белка до 49 г/л, альбумина до 24 г/л.

УЗИ толстой кишки: стенки левых отделов толщиной до 6–7 мм, подслизистый слой более выражен, местами прерывистый, отечный, визуализируются единичные гиперэхогенные включения. ФКС: осмотр до левого изгиба ободочной кишки, дальнейшее исследование прекращено в связи с высоким риском ятрогении. Слизистая оболочка нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишок гиперемирована, зерниста, представлена преимущественно островками между глубокими полиморфными язвенными дефектами, кровоточит. Гаустры сглажены. Сосудистый рисунок не прослеживается. Внутренние геморроидальные узлы умеренно выражены, без признаков воспаления и кровотечения. Заключение: язвенный колит осмотренных отделов толстой кишки, высокая активность. Течение заболевания осложнено присоединившейся кластридиальной инфекцией, ассоциированной с токсинами А и В *Clostridioides difficile*. Проведены терапия преднизолоном 150 мг внутривенно с постепенным снижением дозы, антибактериальная



терапия, в том числе ванкомицином 2 г/сут, коррекция водно-электролитных и белковых нарушений.

Оптимизирована терапия ведолизумабом 300 мг один раз в четыре недели. На фоне лечения достигнуто клиническое и лабораторное улучшение в виде сокращения частоты стула до трех-четырёх раз в сутки со скудными прожилками крови. Боли в животе не беспокоили, лабораторные показатели нормализовались.

Данные УЗИ толстой кишки в динамике показали уменьшение толщины кишечной стенки в левых отделах до 3–4,3 мм. Подслизистый слой стал более выражен, визуализировались единичные гиперэхогенные включения. При исследовании в режиме цветного (цветового) доплеровского картирования (ЦДК) васкуляризация выражена незначительно. Свободной жидкости в межпечельном пространстве не выявлено. УЗ-картина соответствовала умеренно выраженным воспалительным изменениям левых отделов толстой кишки. После выписки пациент придерживался назначенной терапии, регулярно принимал преднизолон 75 мг с постепенным снижением дозы, азатиоприн 100 мг/сут, метронидазол 1 г/сут, препараты кальция, ингибиторы протонной помпы.

При достижении дозы преднизолона 40 мг/сут в апреле 2020 г. симптомы заболевания возобновились: вновь участился стул с примесью крови и слизи, появились боли в животе. Пациента вновь госпитализировали в отделение лечения ВЗК МКНЦ им. А.С. Логинова. При поступлении выполнена обзорная рентгенография ОБП: воспалительные изменения толстой кишки, преимущественно в левых отделах. УЗИ ОБП: с середины поперечно-ободочного отдела, а также начальной части прямой кишки стенки толщиной до 6 мм, подслизистый слой местами прерывистый, отечный. Дифференциация слоев отсутствует. Визуализируются множественные гиперэхогенные включения.

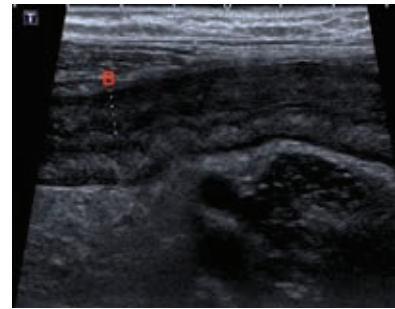
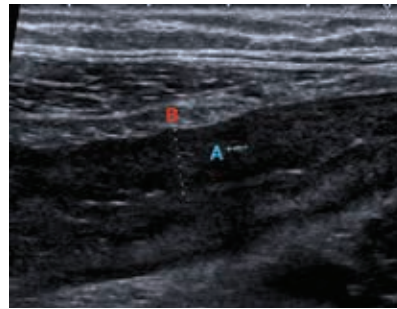


Рис. 1. Эхопризнаки воспалительных изменений толстой кишки: стенка утолщена, отечна, неоднородна, дифференцировка на слои отсутствует (А – гиперэхогенное включение (язвенный дефект), В – толщина стенки 8–9 мм)

Эхопризнаки выраженных воспалительных изменений толстой кишки. Лабораторно железодефицитная анемия легкой степени, повышение СРБ – 120 мг/л, умеренный лейкоцитоз – до $14 \times 10^9/\text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 67 мм/ч, ФКП > 1800 мкг/г.

Пациенту предложили хирургическое лечение, от которого он категорически отказался. Проведены активная инфузионная терапия, антибактериальная терапия, коррекция анемии препаратами железа, назначены системные ГКС 150 мг/сут с постепенным снижением дозы. На этом фоне зарегистрирована положительная динамика в виде урежения стула со скудной примесью крови, купирования болевого абдоминального синдрома. С учетом вторичной неэффективности терапии ведолизумабом рекомендована терапия ингибитором янус-киназ тофацитинибом.

Во время амбулаторного лечения месалазином 4 г/сут, тофацитинибом 10 мг два раза в сутки, при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут отмечалось обострение ЯК. Пациент госпитализирован в МКНЦ им. А.С. Логинова в мае 2020 г.

УЗИ ОБП: с середины поперечно-ободочного отдела, а также начальной части прямой кишки стенки толщиной до 6 мм, подслизистый слой местами прерывистый, отечный. Дифференциация слоев отсутствует. Визуализируются множественные гиперэхогенные включения. По данным

ЦДК, зарегистрирована выраженная васкуляризация. Окружающая клетчатка повышенной эхогенности, отечна. Мезентериальная лимфаденопатия. Заключение: эхопризнаки выраженных воспалительных изменений толстой кишки (рис. 1).

Рентгенологический данных об острой кишечной непроходимости, перфорации полого органа, дилатации кишечника не получено. Картина воспалительных изменений толстой кишки. Данные лабораторного исследования: уровень сывороточного железа снизился до 8,6 мкм/л, СРБ – 187 мг/л, общий белок – 57,7 г/л, СОЭ – 39 мм/ч, гемоглобин – 98 г/л; лейкоцитоз – $12 \times 10^9/\text{л}$, ФКП > 1800 мкг/г. Назначено лечение: преднизолон внутривенно, месалазин ММХ 4,8 г/сут, метронидазол 1,5 г/сут, омепразол 40 мг/сут, цефтриаксон 1 г два раза в сутки, микроклизмы с преднизолоном. На фоне проводимой терапии частота стула сократилась до четырех-пяти раз в сутки, однако примесь слизи и крови сохранялась. Проведен консилиум с участием хирургов-колопроктологов. Предложено хирургическое лечение в объеме тотальной колопротэктомии ввиду непрерывного тяжелого течения заболевания, развития гормональной зависимости, неэффективности ГИБП и синтетического таргетного иммуносупрессора. Пациент категорически отказался (в письменной форме) от оперативного лечения. Сформулирован диагноз: язвенный колит,

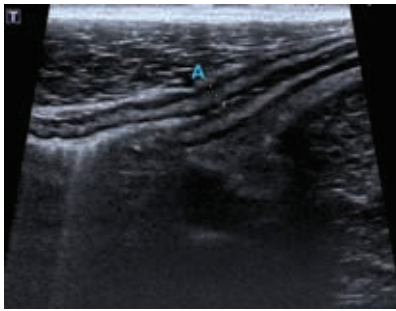


Рис. 2. Эхопризнаки умеренных воспалительных изменений толстой кишки: уменьшение отека и толщины стенки, дифференцировка на слои, визуализируются единичные гиперэхогенные включения (А – толщина стенки толстой кишки 4–5 мм)

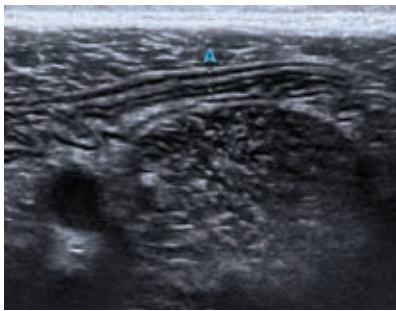


Рис. 3. Структура стенки толстой кишки не нарушена, что соответствует норме (А – толщина стенки толстой кишки 2–3 мм)

тотальное поражение, хроническое рецидивирующее течение тяжелой степени высокой активности. Гормонорезистентная форма. Антицитокиновая терапия адалимумабом с 8 сентября

2017 г. по июнь 2018 г. Вторичная потеря ответа на терапию адалимумабом от 1 июня 2018 г. Антицитокиновая терапия инфликсимабом с 3 июля 2018 г. Нежелательные явления на инфликсимаб в декабре 2018 г.: демиелинизирующая сенсомоторная полиневропатия. Вялый тетрапарез до 3,5 балла по MRC. Биологическая терапия ведолизумабом от 5 февраля 2019 г. Вторичная неэффективность ведолизумаба в апреле 2020 г. Таргетная терапия синтетическим селективным иммуносупрессором тофацитинибом с 28 апреля 2020 г. Первичная неэффективность тофацитиниба в августе 2020 г. Железодефицитная анемия легкой степени. Решением консилиума начата терапия УСТ. В мае 2020 г. проведена первая внутривенная инфузия индукционного курса препаратом УСТ 390 мг. Ранних и поздних осложнений не выявлено. Амбулаторно пациент завершил прием системных ГКС в течение 12 недель, продолжал лечение месалазином ММХ 4,8 г/сут, получал местную терапию месалазином. Через восемь недель выполнено второе введение УСТ 90 мг подкожно. Пациент расценивал самочувствие как удовлетворительное, стул не более трех раз в сутки со скудной примесью слизи. УЗИ ОБП: толщина стенки толстой кишки 3,5 мм, утолщена за счет подслизистого слоя, дифференцировка на слои прослеживается (рис. 2).

В октябре 2020 г. пациент получил третью инъекцию УСТ 90 мг. На фоне терапии достигнута клиническая ремиссия, что подтверждено данными УЗИ ОБП: стенка толстой кишки на всем протяжении до 2,5–3 мм, четко прослеживается дифференцировка на слои (рис. 3). Лабораторные маркеры воспаления в пределах нормы, ФКП – 120 мкг/г.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности ведения пациентов с ВЗК, в частности с ЯК. Несмотря на полный объем медикаментозной терапии, проводимой в соответствии с рекомендуемым алгоритмом [1], пациенты утрачивают ответ на терапию ГИБП. Последующее назначение ГИБП с аналогичным (анти-ФНО-альфа) и иным механизмом действия (блокатор анти-альфа-4-бета-7-интегрина, блокатор янус-киназ) менее эффективно, чем первое. Тем не менее на фоне прогрессирующего, трудно контролируемого течения заболевания, развития редкого осложнения, связанного с применением анти-ФНО-альфа-терапии, УСТ продемонстрировал высокую эффективность у пациента с резистентностью к препаратам анти-ФНО-альфа, анти-альфа-4-бета-7-интегрина и блокатора янус-киназ, позволил добиться клинического ответа в соответствии с современной концепцией терапии ЯК [26]. ●

Литература

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 4. С. 7–36.
2. Хатьков И.Е., Парфенов А.И., Князев О.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: Вита-ПРЕСС, 2017.
3. Baghaei A., Etami M.H., Adibi P. et al. Inflammatory bowel disease registry and monitoring: feasibility study and application (Isfahan Inflammatory Bowel Disease Surveillance Project) // Int. J. Prev. Med. 2019. Vol. 10. ID 190.
4. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management // J. Crohns Colitis. 2012. Vol. 6. № 10. P. 991–1030.
5. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
6. Князев О.В., Чурикова А.А. Антицитокиновая терапия и качество жизни больных воспалительными заболеваниями кишечника // Доказательная гастроэнтерология. 2014. № 2. С. 17–23.
7. Gisbert J.P., Marín A.C., McNicholl A.G., Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 41. № 7. P. 613–623.



8. Gordon J.P., McEwan P.C., Maguire A. et al. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 27. № 7. P. 804–812.
9. Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Абдулганиева Д.И. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // Альманах клинической медицины. 2018. № 46 (6). С. 445–463.
10. Yanai H., Hanauer S.B. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 4. P. 685–698.
11. Peyrin-Biroulet L., Van Assche G., Sturm A. et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study // Dig. Liver Dis. 2016. Vol. 48. № 6. P. 601–607.
12. STELARA (ustekinumab) injection, for subcutaneous or intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Janssen Biotech, Inc.; 2018.
13. Sands B.E., Sandborn W.J., Panaccione R. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // N. Engl. J. Med. 2019.
14. ENTYVIO (vedolizumab) for injection, for intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Takeda Pharmaceuticals America, Inc.; 2018.
15. HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. AbbVie, Inc.; 2019.
16. REMICADE (infliximab) lyophilized concentrate for injection, for intravenous use. Prescribing Information and Summary of Product Characteristics. Janssen Biotech, Inc.; 2018.
17. Rosario M., Dirks N.L., Gastonguay M.R. et al. Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 42. P. 188–202.
18. Gibson D.J., Heetun Z.S., Redmond C.E. et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. P. 330–335.e1.
19. Hindryckx P., Novak G., Vande Castele N. et al. Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 5. P. 617–630.
20. Taxonera C., Barreiro-de Acosta M., Calvo M. et al. Infliximab dose escalation as an effective strategy for managing secondary loss of response in ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci. 2015. Vol. 60. № 10. P. 3075–3084.
21. O'Donnell S., Stempak J.M., Steinhart A.H. et al. Higher rates of dose optimisation for infliximab responders in ulcerative colitis than in Crohn's disease // J. Crohn's Colitis. 2015. Vol. 9. № 10. P. 830–836.
22. Adedokun O.J., Xu Z., Gasink C. et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 6. P. 1660–1671.
23. Lehmann E.S., Burri E., Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease // Ther. Adv. Gastroenterol. 2015. Vol. 8. № 1. P. 23–36.
24. Lewis J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease // Gastroenterology. 2011. Vol. 140. № 6. P. 1817–1826.e2.
25. Colombel J.F., Jharap B., Sandborn W.J. et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 45. № 1. P. 50–62.
26. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target // Am. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 110. № 9. P. 1324–1338.

Efficacy of Ustekinumab in a Patient with Ulcerative Colitis After Failure of Therapy with TNF-Alpha Blockers, Janus Kinase Blockers, and Alpha-4-Beta-7-Integrin Inhibitor

O.V. Knyazev, PhD^{1,2,3}, A.V. Kagramanova, PhD¹, M.Yu. Zvyaglova¹, A.A. Lishchinskaya, PhD¹, N.A. Fadeeva, PhD¹, N.G. Samsonova, PhD¹, I.A. Li, PhD¹, A.I. Parfyonov, PhD, Prof.¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

² A.N. Ryzhykh National Medical Research Center of Coloproctology

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management

Contact person: Oleg V. Knyazev, oleg7@bk.ru

On specific examples the article demonstrates the clinical efficacy of ustekinumab in severe ulcerative colitis after failure of therapy with tumor necrosis factor alpha blockers, Janus kinase blockers, and alpha-4-beta-7-integrin inhibitors.

Key words: inflammatory bowel diseases, ustekinumab, ulcerative colitis