

Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью

И.Г. Бакулин¹, М.И. Скалинская^{✉1}, И.В. Маев², Е.В. Сказываева¹, М.С. Журавлева¹, Л.Б. Гайковая¹, Н.В. Бакулина¹, А.И. Ермаков¹, Е.С. Алексеев¹, К.Н. Иванова¹, М.В. Соловьев³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Лечение воспалительных заболеваний кишечника – ВЗК (язвенного колита и болезни Крона) направлено на достижение клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, минимизацию хирургических осложнений, обеспечение нормального качества жизни. Однако применение медикаментозной терапии потенциально связано с разными нежелательными явлениями, среди которых особый риск представляют инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, а также миелотоксичность, гепатотоксичность, поражения кожи и некоторые другие. Риск побочных эффектов зависит от вида лекарственной терапии (препараты 5-аминосалициловой кислоты, тиопурины, препараты биологической терапии и т.д.), длительности лечения, наличия внекишечных проявлений и т.д. В статье приводится обзор данных как по эффективности, так и по частоте разных побочных эффектов основных классов препаратов, применяемых при ВЗК, представлены методы исследования, на основе которых можно прогнозировать эффективность и развитие побочных эффектов и выполнение которых может рассматриваться как вариант персонализированной терапии при ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, нежелательные явления, 5-аминосалициловая кислота, тиопурины, биологическая терапия

Для цитирования: Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Маев И.В., Сказываева Е.В., Журавлева М.С., Гайковая Л.Б., Бакулина Н.В., Ермаков А.И., Алексеев Е.С., Иванова К.Н., Соловьев М.В. Фармакотерапия воспалительных заболеваний кишечника: управление эффективностью и безопасностью. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 841–852. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982

EDITORIAL ARTICLE

Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management

Igor G. Bakulin¹, Maria I. Skalinskaya^{✉1}, Igor V. Maev², Ekaterina V. Skazyvaeva¹, Mariia S. Zhuravleva¹, Lyudmila B. Gaikovaya¹, Natalia V. Bakulina¹, Alexei I. Ermakov¹, Ekaterina S. Alekseenko¹, Kristina N. Ivanova¹, Mikhail V. Solovjev³

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Treatment of inflammatory bowel diseases – IBD (Crohn's disease, ulcerative colitis) is aimed at achieving clinical, endoscopic and histological remission, minimizing surgical complications, and ensuring a normal quality of life. However, the use of medical treatment is potentially associated with various adverse events, among which infectious complications, malignant neoplasms, as well as myelotoxicity, hepatotoxicity, skin lesions and others. The risk of side effects depends on the type of drug therapy (5-aminosalicylates, thiopurines, biologicals, etc.),

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Скалинская Мария Игоревна** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(961)607-01-85; e-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Сказываева Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-8563-6870

Журавлева Мария Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4838-5707

Гайковая Лариса Борисовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-1000-1114

Бакулина Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4075-4096

✉**Maria I. Skalinskaya.** E-mail: mskalinskaya@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-0769-8176

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Ekaterina V. Skazyvaeva. ORCID: 0000-0002-8563-6870

Mariia S. Zhuravleva. ORCID: 0000-0003-4838-5707

Larisa B. Gaikovaya. ORCID: 0000-0003-1000-1114

Natalia V. Bakulina. ORCID: 0000-0003-4075-4096

the duration of treatment, the presence of extra-intestinal manifestations, etc. The article provides an overview of data on both the effectiveness and frequency of various side effects of the main classes of drugs in IBD, presents methods of investigation which can predict the effectiveness and development of side effects, the implementation of which can be considered as a variant of personalized therapy in IBD.

Keywords: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, safety of inflammatory bowel diseases therapy, efficacy of inflammatory bowel diseases therapy, 5-aminosalicylates, thiopurines, biologic therapy

For citation: Bakulin IG, Skalinskaya MI, Maev IV, Skazyvaeva EV, Zhuravleva MS, Gaikovaia LB, Bakulina NV, Ermakov AI, Alekseenko ES, Ivanova KN, Solovov MV. Pharmacotherapy of inflammatory bowel diseases: efficacy performance and safety management. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 841–852. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200982

Актуальность

В современной реальности стратегия терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) нацелена на достижение глубокой ремиссии, подразумевая не только клиническую и эндоскопическую ремиссию, но и в идеале – уменьшение уровня гистологического воспаления. Любое использование медикаментозной терапии потенциально связано с побочными эффектами, в том числе и серьезными. Кроме того, эффективность той или иной группы препаратов далеко не всегда оптимальная, что приводит к необходимости индивидуализации режимов терапии и контроля за достижением целей [1–3].

Так, например, по данным регистра пациентов Северо-Западного центра ВЗК [4], в котором на текущий момент зарегистрированы 1254 пациента с ВЗК (рис. 1), при анализе причин отмены терапии выявлено, что побочные эффекты терапии занимают 7,37% от указанных причин (рис. 2). При анализе причин замены препарата на иной – побочные эффекты уже составляют 1/3 (рис. 3).

Тем не менее пациенты с ВЗК – категория больных, которые нуждаются в длительной, непрерывной, зачастую пожизненной терапии. Кроме того, и в схемах индукционного курса, и при проведении базисной противорецидивной терапии часто необходима комбинация препаратов, в том числе из разных групп. На выбор препаратов, безусловно, оказывают влияние вид ВЗК – язвенный колит (ЯК) или болезнь Крона (БК), активность текущей атаки, тяжесть течения заболевания, наличие осложнений и внекишечных проявлений, сопутствующая коморбидность и ряд других факторов [1, 3]. В связи с этим можно говорить, что подбор терапии пациенту с ВЗК должен проводиться в индивидуальном режиме, в том числе с учетом переносимости проводимой терапии.

Все фармакоагенты, используемые для терапии ВЗК, условно подразделены на 2 группы: индукторы ремиссии и препараты для базисной противорецидивной терапии. К индукторам ремиссии можно отнести препараты 5-аминосалициловой кислоты – 5-АСК (только при легком и среднетяжелом ЯК), топические и системные глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин, тофацитиниб, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). К базисным противорецидивным препаратам относятся 5-АСК, тиопурины, тофацитиниб и ГИБП [1–3].

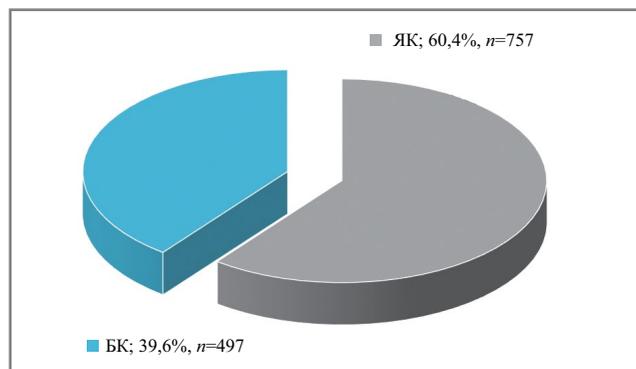


Рис. 1. Нозологическая структура Северо-Западного регистра ВЗК.

Fig. 1. Nosologic structure of the North-West inflammatory bowel disease (IBD) registry.



Рис. 2. Структура причин отмены препаратов для терапии ВЗК (данные Северо-Западного центра ВЗК).

Fig. 2. Structure of causes of withdrawal of IBD (data from North-West Centre IBD).

Использование ГКС для лечения пациентов с ВЗК стало своего рода инновацией в терапии с момента публикации Truelove и Witts в Великобритании в 1950-х годах и последующих крупных когортных исследований в США и Европе. Тем не менее в настоящее время, несмотря на высокую эффективность для индукции ремиссии, ГКС не применя-

Ермаков Алексей Игоревич – врач клинической лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3435-5881

Алексеенко Екатерина Сергеевна – врач-ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-8250-4197

Иванова Кристина Наполеоновна – врач-ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Соловьев Михаил Викторович – канд. мед. наук, доц., врач-гастроэнтеролог, ст. преподаватель каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0001-6832-0498

Aleksei I. Ermakov. ORCID: 0000-0003-3435-5881

Ekaterina S. Alekseenko. ORCID: 0000-0001-8250-4197

Kristina N. Ivanova

Mikhail V. Solovov. ORCID: 0000-0001-6832-0498

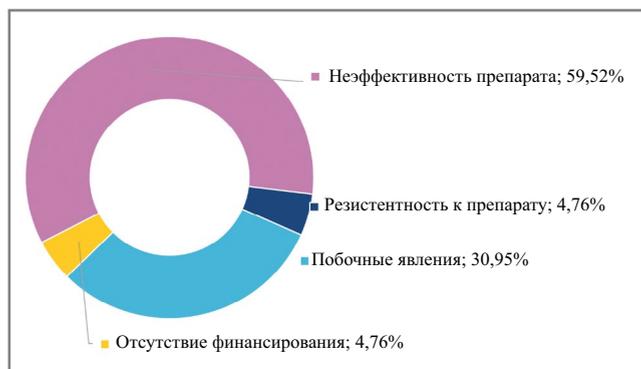


Рис. 3. Структура причин замены препаратов, используемых для терапии ВЗК (данные Северо-Западного центра ВЗК).

Fig. 3. Pattern of drug change causes for the treatment of IBD in patients with IBD (data from North-West Centre for IBD).

ются для ее удержания, и их использование связано с большим количеством признанных побочных эффектов.

Таким образом, пациентам с ВЗК для купирования острой атаки и удержания ремиссии назначаются препараты разных групп, чаще всего для достижения целей речь идет о комбинации как видов лекарственной терапии, так и форм (рис. 4). С появлением все большего количества методов лечения пациентов с ВЗК возникают вопросы, правильно ли мы используем эти агенты в современной практике, какие есть пути профилактики побочных явлений и пути повышения эффективности терапии.

В 2021 г. опубликован отчет по итогам многоцентрового регистра пациентов с ВЗК, проходящих лечение в Нидерландах (IBDREAM) [5]. У 1179 пациентов, включенных в регистр, отмечено 3080 нежелательных реакций (НР) на проводимую терапию, при этом НР несколько чаще отмечались у женщин (60,4%). Наибольшее количество НР наблюдалось при терапии меркаптопурином (41,9%), а наименьшее – у лиц, получающих месалазин ректально (4,8%). Частота отмены терапии из-за НР варьировала от 7,4% для голимумаба до 55,3% для меркаптопурина.

В реестре IBDREAM было зарегистрировано 23 новых ассоциации между лекарственными препаратами и НР, связанными с использованием азатиоприна, меркаптопурина, инфликсимаба, перорального месалазина и тиогуанина. Наиболее частой новой ассоциацией была гипертермия для азатиоприна (3,1%) и меркаптопурина (4,9%). Кроме того, в IBDREAM отмечены побочные эффекты, которые встречались более часто по сравнению с фармакологическими инструкциями, включившие артралгию во время использования меркаптопурина (2,5%), диарею (1,4%), алопецию (1,2%) и инфекции (1,6%) при применении азатиоприна [5].

Ведение регистров пациентов с ВЗК, работа с этими регистрами могут стать тем инструментом, который поможет найти пути повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с ВЗК.

Препараты 5-АСК: сульфасалазин, месалазин

На примере пациентов Северо-Западного центра ВЗК можно увидеть некий срез структуры медикаментозной терапии у пациентов с ЯК и БК (рис. 5). На первые места по частоте назначений выходят все формы 5-АСК: и пероральные, и ректальные. Это объясняется тем, что именно



Рис. 4. Структура препаратов, использующихся в терапии ВЗК на момент выборки (данные Северо-Западного центра ВЗК).

Fig. 4. Structure of drugs used in treatment of IBD at the time of sampling (data from North-West Centre for IBD).



Рис. 5. Текущая лекарственная терапия у пациентов с ЯК (по данным анализа Северо-Западного регистра ВЗК на 10.05.2021).

Fig. 5. Current medication therapy in patients with ulcerative colitis (based on analysis by the North-West IBD registry as of 10.05.2021).

комбинированная терапия для ЯК регламентирована имеющимся российскими и международными рекомендациями как оптимальная. Препараты 5-АСК могут быть использованы как для индукции, так и для удержания ремиссии у пациентов прежде всего с ЯК. Кроме того, их назначение в минимальной дозе также рекомендовано с целью канцеропревенции.

По мнению экспертов, в эпоху биопрепаратов препараты 5-АСК остаются терапией 1-й линии у пациентов с легким течением ЯК и в ряде случаев – при умеренной активности ЯК. Несмотря на то что при БК препараты месалазина считаются в настоящее время неэффективными, тем не менее при анализе реальной клинической практики выясняется, что более 50% пациентов с БК принимают препараты данной группы (рис. 6). При этом известно, что противовоспалительное действие 5-АСК обусловлено прежде всего подавлением синтеза лейкотриенов за счет блокады циклооксигеназы в слизистой оболочке кишки.

Важно, что аминокислоты в целом обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с иммуномодуляторами и ГИБП. Согласно информации о профиле безопасности препаратов 5-АСК, нежелательные явления возможны как при приеме сульфасалазина, так и месалазина, однако спектр НР, ассоциированных с сульфасалазином, более широк, включая развитие фолат-дефицитной анемии и изменение печеночных проб.

Наиболее частые побочные эффекты при приеме сульфасалазина включают тошноту, рвоту, анорексию, диспепсию, обратимое снижение сперматогенеза, головную боль. Как правило, эти симптомы дозозависимы и «реагируют» на снижение суточной дозы сульфасалазина и последующее титрование [6]. Реакции, связанные с идиосинক্রазией, к которым можно отнести лекарственно-индуцированное поражение печени, агранулоцитоз, пневмонит, лихорадку, кожную сыпь, к сожалению, непредсказуемы и требуют немедленного прекращения приема сульфасалазина.

Некоторые исследования прошлых лет демонстрируют более высокую частоту развития панкреатита при приеме месалазина по сравнению с сульфасалазином (отношение шансов – ОШ 7,0, 95% доверительный интервал – ДИ 2,6–18,6; $p < 0,001$), но более частое возникновение гематологических осложнений для сульфасалазина (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,1–2,1; $p < 0,001$), включающих в себя развитие анемии (фолат-дефицитной) и лейкопении (вероятно, за счет идиосинক্রазии) [7].

Описаны ситуации парадоксального ухудшения течения ВЗК при назначении препаратов 5-АСК (и сульфасалазина, и месалазина), что встречается, по данным обзоров, до 3% случаев назначений и выражается в усилении диареи; в этих случаях отмена препарата приводит к купированию диареи.

В 2018 г. опубликованы результаты метаанализа 48 исследований с общим числом пациентов с ВЗК более 8 тыс. N. Nguyen и соавт. сделали статистически обоснованный вывод о худшей переносимости сульфасалазина по сравнению с месалазином (стандартные дозы месалазина – SUCRA 0,73; высокие дозы месалазина – SUCRA 0,93; сульфасалазина – SUCRA 0,01) [8].

По данным регистра IBDREAM (Нидерланды, 2021), НР отмечали 13,2% пациентов, получающих терапию пероральными препаратами 5-АСК, и 2,1% – ректальными формами. Медиана времени появления нежелательных явлений составила 15 дней (6–72 дня). Пациенты в основном указывали на симптомы общего недомогания, диспепсии, головной боли, головокружения, часто сочетающиеся между собой и прекратившиеся после отмены препарата.

По данным литературы, редким, но наиболее угрожающим нежелательным явлением при применении препаратов 5-АСК, является развитие интерстициального нефрита. Считается, что классическая форма острого интерстициального нефрита возникает из-за реакции гиперчувствительности, не зависит от дозы и обычно возникает в течение первых 6 мес после назначения препарата. 5-АСК-ассоциированный нефрит может проявляться как отдельное заболевание или же в рамках системного DRESS-синдрома (лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами). Более тяжелое повреждение, не являющееся реакцией гиперчувствительности, представляет собой вялотекущий, хронический, прогрессирующий, часто бессимптомный интерстициальный нефрит.

Согласно сведениям базы данных исследований общей практики Великобритании, частота поражений почек, связанных с месалазином, составляет около 0,17 случая на 100 пациентов в год. За 7-летний период было выявлено 393 и 514 побочных реакций на 1 млн назначений месалазина и сульфасалазина соответственно, из них 23% – с вовлечением почек [9–12]. Систематические обзоры по этой теме указывают на то, что «потенциал нефротоксичности» месалазина и сульфасалазина значимо не отличается [11, 13].

По данным международных исследований, большому риску нефротоксичности при приеме 5-АСК подвержены

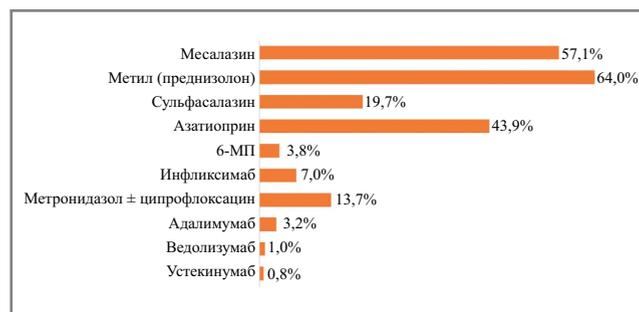


Рис. 6. Текущая лекарственная терапия у пациентов с БК (по данным анализа Северо-Западного регистра ВЗК на 10.05.2021).

Fig. 6. Current medication therapy in patients with Crohn's disease (based on analysis of the North-West IBD registry as of 10.05.2021).

пациенты мужского пола. Более 50% случаев развивается в течение первого года приема препарата, а среднее время развития интерстициального нефрита, ассоциированного с 5-АСК, составляет от 4 до 48 мес после начала терапии [12, 14]. По результатам исследования G. Непар и соавт., из 151 доказанного случая 5-АСК-ассоциированного тубуло-интерстициального нефрита (ТИН) 68% пациентов были мужчинами, средний возраст составил 39,4 года, а среднее время развития почечного повреждения после начала приема 5-АСК – 3,0 года [14].

G. Непар и соавт. также сообщают о выполнении полногеномного исследования 151 случая 5-АСК-ассоциированного ТИН и сравнении результатов с внушительной по численности контрольной когортой – 1748 случаев БК и 2361 случай ЯК. Показана роль наличия однонуклеотидного полиморфизма *rs3135349* (ОШ 2,04, $p = 1 \times 10^{-7}$) при 5-АСК-ассоциированной ТИН. У носителей аллеля риска отмечалось 3-кратное повышение риска почечного повреждения после начала терапии 5-АСК. Однако высокая распространенность однонуклеотидного полиморфизма *rs3135349* ограничивает его клиническую применимость для определения риска, и в настоящее время генотипирование не рекомендовано в качестве инструмента для выбора лечения или интервалов мониторинга в рутинной практике [14].

ТИН, ассоциированный с 5-АСК, может быть необратимым и может прогрессировать до терминальной почечной недостаточности. Плохой прогноз подчеркивает важность быстрой диагностики и прекращения лечения 5-АСК. Однако сложность заключается не только в недостатке распространенности в отношении 5-АСК-ассоциированной ТИН, но и в отсутствии ранних маркеров этой патологии. Так, известно, что измерение в сыворотке креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации недостаточно чувствительны для выявления ранних изменений, но тем не менее этот метод является в настоящее время рекомендованным для контроля у пациентов, получающих терапию 5-АСК.

В настоящее время экспертами рекомендуется выполнение оценки функции почек до начала приема 5-АСК и периодически во время терапии. Российская группа по изучению ВЗК (2020 г.) и Американское гастроэнтерологическое общество (2010 г.) рекомендуют контролировать функцию почек перед началом приема месалазина и каждые 3–6 мес в течение первого года, а затем по аналогии с рекомендациями Европейской организации по изучению БК и ЯК (ЕССО, 2012, 2016) пациентам с высоким риском контроля функции почек желателен каждые 3–6 мес [4, 15–17].

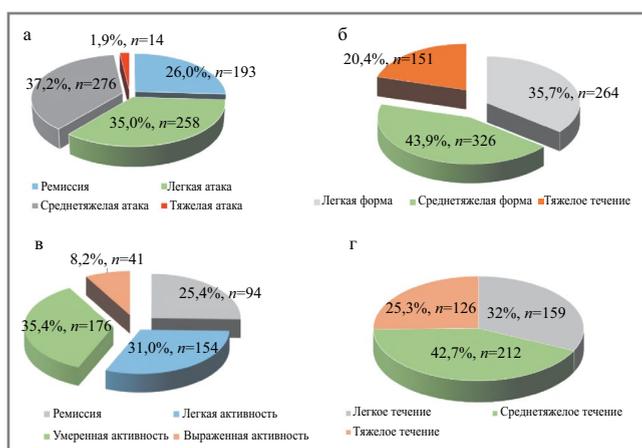


Рис. 7. Структура пациентов Северо-Западного регистра ВЗК на 10.05.2021 по форме и активности ВЗК: а – активность ЯК на момент отчета по данным регистра (данные по последнему визиту в центр ВЗК), n=741; б – распределение пациентов регистра с ЯК по форме течения заболевания, n=741; в – активность БК на момент отчета данных регистра (данные по последнему визиту в центр ВЗК), n=497; г – распределение пациентов регистра с БК по форме течения заболевания, n=497.

Fig. 7. The structure of patients in the North-West IBD registry at date 05.10.2021 by the form and activity of IBD: a – ulcerative colitis activity at the time of the registry report (data from the last visit to the IBD centre), n=741; b – the distribution of ulcerative colitis patients by disease course, n=741; c – Crohn's disease activity at the time of the registry report (data from the last visit to the IBD centre), n=497; d – the distribution of patients with ulcerative colitis by disease course, n=497.

В 2021 г. опубликованы результаты крайне интересной работы S. Nibiya и соавт., выявивших взаимосвязь между непереносимостью препаратов 5-АСК и риском колэктомии у пациентов с ЯК. Связь между толерантностью к 5-АСК и колэктомией была изучена с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом пола, возраста, курения и степени активности и тяжести ЯК. Колэктомия была выполнена в 2,6% случаев (43 из 1684 пациентов) с нормальной переносимостью 5-АСК и в 11,5% случаев (12 из 104 пациентов) с непереносимостью 5-АСК. Риск колэктомии у пациентов с непереносимостью препаратов 5-АСК был в 4,92 раза выше (ОШ 4,92, 95% ДИ 2,58–9,38), что можно расценивать как неблагоприятный предиктор колэктомии у пациентов с ЯК [18].

На основании приведенных данных становится понятным, что даже при удовлетворительной переносимости 5-АСК все пациенты нуждаются в контроле клинического анализа крови, печеночных проб и функции почек для своевременного выявления НР на препараты этой группы. Факт непереносимости 5-АСК может быть использован как инструмент прогнозирования у пациентов с ЯК и требует отнести их к категории «высокого риска» для своевременной последовательной эскалации терапии и частоты наблюдения.

Тиопурины: азатиоприн, 6-меркаптопурин

На текущий момент среди пациентов, зарегистрированных в Северо-Западном центре ВЗК с диагнозом ЯК, 9,7% получают терапию азатиоприном, 2% – 6-меркаптопурин-

ном (6-МП); при БК 43,9% больных получают терапию азатиоприном, 3,8% – 6-МП.

Таким образом, азатиоприн, по данным Северо-Западного регистра пациентов ВЗК (рис. 7), – основной препарат выбора при БК, что связано с невысокой эффективностью 5-АСК при БК. С другой стороны, небольшая доля пациентов с тяжелым ЯК и возможность удержания в ремиссии пациентов со среднетяжелым течением ЯК объясняют достаточно низкую частоту применения азатиоприна при ЯК.

Обсуждая профиль безопасности тиопуринов, следует указать, что, по данным Северо-Западного регистра ВЗК, в течение трех первых месяцев от начала приема тиопуринов у 10% пациентов отмечалась тошнота, которая исчезала при краткосрочном снижении и последующем титровании дозы, у 18% выявлена лейкопения от легкой до умеренной степени, у 2% – тяжелая лейкопения, приведшая к отмене терапии. В 4% случаев назначения тиопуринов выявлялось повышение трансаминаз (у 0,5% – выше 10 верхних границ нормы), что было расценено как гепатотоксичность и потребовало отмены терапии.

По данным регистра IBDREAM (Нидерланды, 2021), доля пациентов с НР при применении азатиоприна составляет 43,9%, 6-МП – 39,3% (табл. 1) [5].

Авторы исследования полагают, что такие НР, как гипертермия, недомогание, артралгия, тошнота и диарея, ранее упоминавшиеся в профиле безопасности препаратов как часть реакции гиперчувствительности [19], могут возникать независимо от дозы и сроков приема препарата. Эти предположения подтверждаются и недавними исследованиями, в которых отдельно сообщалось о гипертермии, недомогании, тошноте и диарее, связанных с использованием меркаптопурина [20–22]. Важно, что такие симптомы, как артралгия, могут рассматриваться как основные симптомы активности ВЗК и не всегда своевременно распознаются как азатиоприниндуцированные нежелательные явления.

По данным литературы, частота НР при приеме тиопуринов, требующих отмены препарата, достигает 43% [20, 23–29]. Отчасти побочные эффекты можно объяснить метаболизмом тиопуринов. Азатиоприн и 6-МП являются пролекарствами и подвергаются сложному метаболизму. Азатиоприн неферментативно превращается в 6-МП, а 6-МП метаболизируется по трем основным путям: фосфорилируется инозинмонофосфатдегидрогеназой (IMPDH) до 6-тиогуаниновых нуклеотидов (6-ТГН), метилируется полиморфным ферментом – тиопуринометилтрансферазой (ТПМТ) до 6-метилмеркаптопурина (6-ММП), катаболизируется до тиуровой кислоты под действием ксантиноксидазы (КО) [20, 30, 31].

На вероятность развития НР может влиять уровень 6-ТГН, который коррелирует как с эффективностью тиопуринов, так и с миелотоксичностью, – высокая концентрация 6-ТГН может приводить к гематологическим НР. Также известно, что высокий уровень 6-ММП коррелирует с гепатотоксичностью. При этом указывается, что до 20% пациентов метаболизируют тиопурины преимущественно с образованием высоких уровней 6-ММП и низких уровней 6-ТГН. Именно у этих пациентов – «гиперметилаторов тиопуриновых веществ» обычно неэффективны стандартные дозы тиопуринов и увеличивается частота нежелательных явлений [20, 30, 31].

Следует также указать, что во многом уровень токсичных метаболитов (6-ТГН и 6-ММП) зависит от активности метаболизирующего фермента – ТПМТ (рис. 8). В случае низкой активности ТПМТ ожидается значительное повышение уровня 6-ТГН, при нормальном или высоком уровне

Таблица 1. Частота выявления НР у пациентов с ВЗК, принимающих азатиоприн и 6-МП, по данным регистра IBDREAM (Нидерланды, 2021) [5]**Table 1. Incidence of adverse reactions in IBD patients according the IBDREAM register data (The Netherlands, 2021) [5]**

Препарат	Проявление НР	Частота, %	Медиана сроков возникновения, сутки от начала терапии (от – до)
Азатиоприн (n=1399)	Лихорадка	3,1	22 (11–42)
	Абдоминальная боль	2,9	28 (1–47)
	Диарея	1,4	19 (9–44)
	Недомогание	2,1	26 (8–369)
	Кожный зуд	2,1	112 (45–386)
	Артралгии	2,5	122 (26–366)
	Слабость	1,0	53 (298–228)
	Головная боль	0,9	26 (15–41)
	Повышение амилазы	0,7	25 (16–35)
	Алопеция	1,2	168 (20–392)
	Анемия	0,4	Нет данных
	Лейкопения	2,9	Нет данных
	Панкреатит	2,4	Нет данных
	Вирусные, грибковые, бактериальные инфекции	1,6	332 (30–1089)
Нарушение функции печени	4,2	Нет данных	
6-МП (n=1104)	Лихорадка	4,9	19 (13–25)
	Абдоминальная боль	4,4	30 (19–58)
	Недомогание	4,2	20 (13–30)
	Слабость	2,6	36 (19–60)
	Головная боль	2,5	21 (11–46)
	Диарея	1,5	23 (18–29)
	Миалгии	1,5	18 (10–73)
	Артралгии	1,9	21 (16–50)
	Снижение аппетита	1,3	49 (14–80)
Кожный зуд	1,7	26 (18–49)	

активности ТПМТ возможно повышение концентрации 6-ММП. Активность ТПМТ определяется генетическим полиморфизмом и наследуется по аутосомному доминантному признаку. По данным исследований, активность ТПМТ в популяции европеоидной расы распределена тримодальным образом: низкая/отсутствует (0,3%), средняя (10%) и нормальная/высокая (90%) активность. В настоящее время идентифицированы более 10 мутантных аллелей гена *TPMT*, кодирующего фермент со сниженной активностью, наиболее часто встречаются мутации *TPMT2*, *TPMT3A* и *TPMT3C* [31, 32]. Тестирование на генетическую предрасположенность к низкой активности ТПМТ перед лечением позволяет избежать риска тяжелой миелотоксичности у одного из 300 пациентов с нулевой активностью ТПМТ и рекомендуется в большинстве руководств. Проведение этого исследования также может позволить снизить дозу до 50% у 10% пациентов с гетерозиготной недостаточностью активности ТПМТ и до 10% – у пациентов с нулевой активностью [21].

Наилучшего контроля, безусловно, можно достичь путем измерения и контроля метаболитов 6-МП (6-ТГН и 6-ММП) после начала терапии [33, 34]. Это дает наилучшую возможность обеспечения режима терапии и оптимизации дозы. Кроме того, определение метаболитов

тиопуринов через 1 нед после начала терапии может прогнозировать вероятность развития лейкопении или гепатотоксичности [34]. Однако данные виды тестирования недоступны на территории РФ в рутинной практике.

Относительно недавно выявлена новая причина генетически предопределенной гематологической непереносимости тиопуринов, в частности пациентами с ВЗК, – дефицит *NUDT15* [35]. *NUDT15* кодирует нуклеотиддифосфатазу, которая инактивирует ТГТФ, превращая его в тиогуанинмонофосфат (ТГМФ). Таким образом, *NUDT15* функционирует как негативный регулятор внутриклеточного ТГТФ, а варианты *NUDT15* с потерей функции приводят к накоплению ДНК-ТГ и повышенной цитотоксичности и, как следствие, связаны с индуцированной тиопуринами ранней лейкопенией [35].

В настоящее время ген *NUDT15* рассматривается как фармакоген, так как его полиморфизм значимо связан с развитием лейкопении (отношение рисков – ОР 5,26, 95% ДИ 2,74–10,09; $p < 0,001$), что позволяет прогнозировать развитие лейкопении и агранулоцитоза у лиц с его низкой активностью, а также титровать дозу тиопуринов [36, 37].

С. Suiter и соавт. в 2020 г. опубликовали отчет исследования по выявлению вариантов аллелей *NUDT15*, ассоциированных с цитотоксичностью: *Arg139Cys*, *Arg139His*,

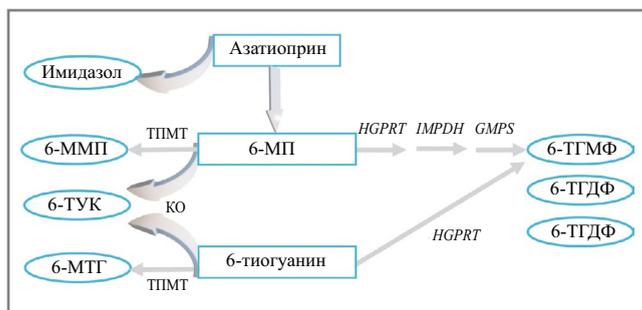


Рис. 8. Схема метаболизма тиопуринов [30].

Примечание. ТПМТ – тиопуринометилтрансфераза, 6-ТУК – 6-тиоуракальная кислота. Биохимически активные конечные метаболиты 6-тиогуаниннуклеотидов: 6-ТГН, состоящий из 6-тиогуанинмонофосфата (6-ТГМФ), 6-тиогуаниндифосфата (6-ТГДФ) и 6-тиогуанINTRIFOSФАТА (6-ТГТФ); 6-МТГ – 6-метилтиогуанин; HGPRT – гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза; GMPS – гуанозинамонофосфатсинтетаза.

Fig. 8. Scheme of thiopurine metabolism [30].

Lys33Glu, Arg34Thr, Val75Gly. Именно эти миссенс-варианты гена в настоящее время классифицированы как «связанные с токсичностью», выражающейся в развитии миелосупрессии во время терапии тиопуринами [36].

Терапия тиопуринами может быть сопряжена со множеством разных проявлений токсичности, часть из них связана с иммуносупрессией, некоторые – с дозозависимостью, а некоторые – с идиосинক্রазией. По сведениям из крупных обзоров и метаанализов исследований, посвященных данной проблеме, наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты, вызываемые тиопуринами, включают в себя тошноту, снижение аппетита, дискомфорт или боль в животе в сочетании с общим недомоганием, реже – гипертермию и боли в суставах. Такие симптомы могут быть причиной раннего прекращения терапии пациентами.

Гиперамилаземия и/или гиперлипаземия, ассоциированные с приемом тиопуринов, развиваются, как правило, в первые 8 нед от начала терапии [38, 39]. По мнению многих экспертов, такие НР являются «иммуноаллергическими» реакциями в ответ на тиопурины и чаще имеют обратимый характер. Наибольшую тревогу вызывает развитие острого панкреатита, по данным нескольких исследований, возникающего с частотой от 2,6 до 5%, что требует немедленного прекращения терапии тиопуринами [38, 39]. В исследовании, опубликованном N. Teich и соавт., частота развития острого панкреатита в ответ на тиопурины достигала 7,6% и стала причиной 19,9% случаев отмены препаратов среди всех причин [38].

Многими исследователями описана такая НР, как артралгия, чаще – в мелких суставах, которая может проявиться даже спустя длительное время после терапии азатиоприном. Сложность возникает при дифференциальной диагностике с периферической артропатией в рамках внекишечных проявлений ВЗК, особенно в случаях, когда высокие риски рецидива при прерывании терапии.

Прием тиопуринов ассоциирован с большим риском появления кожной сыпи в виде узловатой экзантемы, шелушения кожи или кожного зуда, что потенцируется инсоляцией. Поэтому одним из предупреждений для пациента при назначении азатиоприна или 6-МП должно быть ограничение инсоляции на период терапии, поскольку и кожные симптомы могут потребовать отмену препаратов.

Гепатотоксичность чаще связана с повышенной концентрацией токсических метаболитов, обусловленной или низкой

активностью ТПМТ, или превышением дозы препарата. Кроме того, гепатотоксичность может развиваться и в рамках идиосинক্রазии, как любое лекарственно-индуцированное поражение печени. Выраженные отклонения «печеночных» тестов могут стать причиной отмены тиопуринов.

В среднем побочные эффекты приводят к отмене тиопуринов в 9–25% случаев [40, 41]. В метаанализе исследований, проведенных в период с 1966 по 1994 г., отмена тиопуринов из-за нежелательных явлений была описана в 8,9% случаев [21]. Исследования, выполненные в более поздние периоды, продемонстрировали более высокую частоту прекращения лечения – 11% (С. López-Martín, 2011), 15% (D. de Jong, 2003), 18,3% (S. Saibeni, 2008), 39% (B. Jharap, 2010), 27,4% (G. Costantino, 2012).

В исследовании 2015 г. (пациенты с БК) G. Moran и соавт. указана более высокая частота отмены терапии – 31,3%, причиной которой были реакции гиперчувствительности (7,1%), острый панкреатит (6,2%), диспепсия (5,4%), лейкопения (3,7%), гепатотоксичность (3,4%), инфекции (1,1%). Исследователями установлено, что более высокая частота отмены тиопуринов наблюдалась у пациентов старше 40 лет (39,4%, $p=0,007$). Более высокий риск НР был у женщин (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,4–5,6; $p<0,01$).

Таким образом, пациенты с ВЗК, получающие тиопурины, должны обследоваться до начала терапии и находиться под пристальным динамическим контролем, поскольку НР возможны не только в первые месяцы от начала терапии, но и в последующем периоде. Идеальным вариантом прогнозирования эффективности и контроля безопасности терапии азатиоприном или 6-МП в настоящее время становятся генетические исследования, определяющие полиморфизм генов *TPMT* и *NUDT15*, а также контроль концентрации метаболитов 6-ММП и 6-ТГН. Кроме того, должен проводиться обязательный контроль за показателями клинического анализа крови, уровнем печеночных и панкреатических ферментов. Немаловажными являются рекомендации пациентам по исключению инсоляций в период терапии тиопуринами.

Иммуносупрессия, которой мы добиваемся назначением тиопуринов у больных с ВЗК, являющаяся основным механизмом их противовоспалительного потенциала, безусловно, имеет и негативные стороны, одна из которых – увеличение риска инфекций, включая бактериальные, паразитарные и вирусные; их частота, по данным исследований, составляет 1–2%, а с уровнем лейкоцитов не менее $3 \times 10^9/\text{л}$ не превышает таковой при терапии неселективными ГИБП. Однако частично иммуносупрессия связана с развитием таких НР, как активация вирусов папилломы человека и Эпштейна–Барр, ассоциированных с онкогенезом. В настоящее время получены многочисленные данные о том, что иммуносупрессивная терапия, особенно длительная, может способствовать канцерогенезу как в желудочно-кишечном тракте, так и за его пределами (лимфомы, острый миелолейкоз, миелодиспластические синдромы, рак кожи, рак мочевыводящих путей).

Так, тиопурины могут способствовать развитию рака с помощью разных механизмов, включая прямое изменение ДНК, активацию онкогенов, снижение физиологического иммунологического надзора за злокачественными клетками и нарушение иммунного контроля над онкогенными вирусами [42–48]. Несколько метаанализов продемонстрировало, что использование тиопуринов при ВЗК связано с общим относительным риском развития колоректального рака в 1,3–1,7 раза (табл. 2), при этом риск может снижаться после отмены указанных препаратов [42–48].

Таблица 2. Влияние тиопуринов на онкологический риск у пациентов с ВЗК по данным международных исследований
Table 2. Impact of thiopurines on cancer risk in patients with IBD, according to international studies

Авторы, год публикации	Тип злокачественного новообразования	Дизайн исследования	Размер выборки	Риск у пациентов при терапии тиопуринами vs пациентов без тиопуринов (95% ДИ)
T. Jess и соавт., 2014 [45]	Колоректальный рак	Метаанализ	84 789	ОШ 0,87 (0,71–1,06)
J. Ariyaratnam и соавт., 2014 [43]	Немеланомный рак кожи	Метаанализ	60 351	ОР 2,25 (1,50–3,45)
L. Peyrin-Biroulet и соавт., 2012 [44]	Меланома	Когортное исследование	19 486	SIR 1,09 (0,13–3,94)
T. Jess и соавт., 2013 [42]	Рак шейки матки	Когортное исследование	1515	SIR 2,47 (1,54–3,73)
D. Kotlyar и соавт., 2015 [46]	Лимфома	Метаанализ	23 998	SIR 5,71 (3,22–10,10)
H. Sokol и соавт., 2012 [48]	Лимфома кишки	Когортное исследование	19 486	SIR 49,50 (13,49–126,80)
A. Bourrier и соавт., 2016 [47]	Рак мочевыводящих путей	Когортное исследование	19 486	ОР 2,82 (1,04–7,68)

Примечание. SIR – стандартизованное отношение инцидентностей.

ГИБП и малые молекулы: анти-ФНО- α , антиинтегрин $\alpha 4\beta 7$, антиинтерлейкин-12/23, JAK-киназы

Эра биологической терапии ВЗК наступила уже более двух десятилетий назад, изменив и подходы к терапии, и цели лечения, и даже исходы заболевания. За это время накоплены данные, демонстрирующие эффективность этих агентов в достижении гистологической ремиссии, снижении потребности в госпитализации, хирургических вмешательствах и улучшении качества жизни пациентов.

Однако, несмотря на имеющиеся успехи при применении ГИБП, следует признать, что около 1/3 пациентов не отвечают на терапию ГИБП, 23–46% больных требуется увеличение дозы. Кроме того, у достаточно большой части пациентов требуется отмена ГИБП по причине потери ответа. Так, прекращение терапии инфликсимабом ежегодно регистрируется у 5–13% пациентов [49].

Общий профиль безопасности ГИБП считается удовлетворительным, но в группе пациентов с ВЗК при применении ГИБП отмечается повышенная частота нежелательных явлений, ассоциированных с инфекциями и злокачественными новообразованиями, что, вероятно, связано с их иммуносупрессивным действием.

Кроме того, рандомизированные исследования по оценке безопасности ГИБП показывают противоречивые результаты. Анализ из реестра CD TREAT (2012 г.) показал, что лечение инфликсимабом связано с повышенным общим риском инфекций (нескорректированные показатели 2,06 vs 0,9 на 100 пациенто-лет), риском оппортунистических инфекций, реактивации туберкулеза [50].

Однако метаанализ 2017 г. показал, что пациенты, получавшие биопрепараты (любого класса), имеют умеренно повышенный риск любой инфекции (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,10–1,29) и значительно повышенный риск оппортунистических инфекций (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,21–3,01) [51].

В одном из исследований по оценке безопасности ведолизумаба показано, что сопутствующее активное курение и одновременный прием иммунодепрессантов и ГКС были независимо связаны с инфекциями [52].

В комплексном систематическом обзоре с попарным и сетевым метаанализом (44 рандомизированных контролируемых исследования, 14 032 пациента) общий риск

серьезных инфекций при терапии анти-ФНО- α был низким по сравнению с плацебо (ОШ 0,90, 95% ДИ 0,69–1,17); инфликсимаб по сравнению с плацебо (16 исследований, 60/1732 [3,5%] против 53/1190 [4,5%]; ОШ 0,81, 95% ДИ 0,56–1,19), адалимумаб по сравнению с плацебо (8 исследований, 32/1782 [1,8%] против 25/1128 [2,2%]; ОШ 0,80, 95% ДИ 0,47–1,36); цертолизумаба пэгол по сравнению с плацебо (7 исследований, 23/1205 [1,9%] против 14/974 [1,4%]; ОШ 1,43, 95% ДИ 0,74–2,78); голimumаб против плацебо (3 исследования, 18/1256 [1,4%] против 9/564 [1,6%]; ОШ 0,93, 95% ДИ 0,42–2,05) [51]. Напротив, по данным этого же метаанализа, частота оппортунистических инфекций при терапии анти-ФНО- α выше (ОШ 1,89, 95% ДИ 1,15–3,12), и это сопоставимо для разных препаратов данного класса [51].

В 2017 г. опубликован отчет реестра ENCORE, в котором в течение 5 лет регистрировали НР при терапии инфликсимабом в Европе и в который были включены 3687 пациентов. Серьезные инфекции встречались у 8,6% пациентов при применении ГИБП по сравнению с 4,2% пациентов, получавших традиционную терапию [53]. В целом данные ENCORE показали, что воздействие инфликсимаба связано с повышением риска серьезных инфекций по сравнению с другими методами лечения. Кроме того, как и в реестре TREAT, использование ГКС приводило к развитию серьезных инфекций [50, 53].

В ретроспективном французском популяционном когортном исследовании с использованием базы данных национального медицинского страхования 85 850 пациентов, получавших анти-ФНО- α и/или иммуносупрессивные препараты, J. Kirshgesner и соавт. отметили, что комбинация анти-ФНО- α и иммуномодуляторов (тиопурины или метотрексат) связана с более высоким риском серьезных инфекций (требующих госпитализации) – 2,2 vs 1,9 на 100 тыс. пациенто-лет по сравнению с монотерапией анти-ФНО- α [54]. Авторы исследования указали, что именно воздействие комбинированной терапии связано с более высоким риском оппортунистических инфекций по сравнению с монотерапией анти-ФНО- α или иммуномодуляторами. Однако различий в риске оппортунистических инфекций при монотерапии анти-ФНО- α и монотерапии иммуномодуляторами не было (ОР 1,08, 95% ДИ 0,83–1,40). Наиболее частыми очагами серьезных инфекций были легкие

(24,2%), желудочно-кишечный тракт (22,5%) и кожа (17,2%); наиболее частой причиной оппортунистических инфекций были вирусы [54].

В датском популяционном когортном исследовании N. Andersen и соавт. подсчитали, что терапия анти-ФНО- α в течение 1 года приводит к повышению риска серьезных инфекций по сравнению с терапией на основе иммуномодуляторов в 2,1 раза [55].

J. Meserve и соавт. в 2019 г. опубликовали данные ретроспективного исследования 1087 пациентов, получавших терапию ведолизумабом не менее 3 лет. В целом у 6,3% пациентов развились серьезные инфекции ($n=68$), из которых самые частые – *Clostridium difficile* ($n=21$) и цитомегаловирусная инфекция ($n=4$) [52].

В отношении устекинумаба база данных, безусловно, еще не так велика, но некоторый опыт взят из дерматологических регистров. В реестре BADBIR частота серьезных инфекций при применении устекинумаба составляла 1,5 на 100 лет в год, а риск был не выше по сравнению с другими небиологическими системными методами лечения (ОШ 1,2, 95% ДИ 0,60–1,41) [56].

В реестре PSOLAR (США), включившем 12 093 пациентов с разными видами терапии псориаза, риск серьезных инфекций при использовании устекинумаба был ниже и составил 0,93 на 100 пациенто-лет по сравнению с инфликсимабом (2,91 на 100 пациенто-лет) и другими ГИБП (1,91 на 100 пациенто-лет) [57]. Однако эти данные сложно интерпретировать для пациентов с ВЗК, поскольку доза устекинумаба при ВЗК по крайней мере на 50% выше, чем доза, используемая при псориазе.

Тофацитиниб, в отличие от биологических агентов, представляет собой небольшую таргетную молекулу для перорального введения, которая ингибирует тирозинкиназы JAK1 и JAK3 в сигнальных путях JAK-STAT. Препарат зарегистрирован для терапии ЯК и уже имеет свою базу данных по НР. В исследованиях OUSTAVE-1 и OUSTAVE-2 частота серьезных инфекций в целом была низкой. При анализе поддерживающей терапии тофацитинибом (OUSTAVE Sustain) серьезные инфекции возникали у 1 и 0,5% пациентов, получавших 10 и 20 мг тофацитиниба в сутки соответственно [58].

Специфическим инфекционным осложнением, связанным с тофацитинибом, является опоясывающий герпес, частота развития которого составила до 6,6 на 100 пациенто-лет в год при дозе 20 мг/сут. Основными факторами риска, связанными с опоясывающим герпесом, были предыдущая неэффективность ингибиторов ФНО- α , пожилой возраст и неевропейская раса.

В настоящее время выявлено несколько предикторов повышенного риска серьезных инфекций, вызванных анти-ФНО- α , ведолизумабом и устекинумабом.

В реестре TREAT такими независимыми предикторами серьезного риска инфицирования были активность заболевания от умеренной до тяжелой на исходном уровне (ОШ 2,21, 95% ДИ 1,55–3,14), употребление наркотических веществ (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,42–2,70), использование ГКС (ОШ 1,59, 95% ДИ 1,19–2,12) и использование инфликсимаба (ОШ 1,45, 95% ДИ 1,13–1,86) [50].

В регистре ENCORE, помимо использования ГКС, фактором риска серьезных инфекций стала продолжительность заболевания ≥ 6 лет (ОР 1,42, 95% ДИ 1,09–1,86) [53].

В открытых расширенных исследованиях GEMINI к независимым предикторам серьезных инфекций у пациентов с БК, получавших ведолизумаб, относились употребление наркотических веществ (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,90–3,89), ис-

пользование ГКС (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,35–2,63), предшествующая неэффективность анти-ФНО- α (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,16–3,42) [59].

В анализе VICTORY факторами, влиявшим на частоту инфекций, стали активное курение (ОШ 3,39, 95% ДИ 1,71–6,70) и количество сопутствующих иммунодепрессантов (ОШ 1,72/на агент, 95% ДИ 1,20–2,46) [60].

Следует отдельно остановиться на нежелательных явлениях при лечении анти-ФНО- α со стороны кожи [61, 62]. I. Steupen и соавт. проанализированы случаи поражения кожи у 917 пациентов при терапии анти-ФНО- α , и показано, что у 29% пациентов возникли следующие лекарственные поражения кожи: псориазiformная экзема (30,6%), экзема (23,5%), сухой ксероз (10,6%), ладонно-подошвенный пустулез (5,3%), псориаз (3,8%) и другие (26,1%). Все зарегистрированные НР возникли между 3 и 4-й инфузией инфликсимаба, однако прекращение терапии в большинстве случаев не потребовалось.

Наибольшее беспокойство при использовании анти-ФНО- α связано с повышенным риском злокачественных новообразований. Ретроспективное исследование, сравнивающее пациентов, получающих монотерапию адалимумабом, с пациентами, получающими комбинированную терапию с иммуносупрессантами, проведенное M. Osterman и соавт., не показало увеличения риска. С другой стороны, авторы наблюдали 8-кратное увеличение риска лимфомы у пациентов, получающих комбинированную терапию иммунодепрессантами, по сравнению с общей популяцией, предполагая, что повышенный риск, вероятно, связан с иммуномодулятором (тиопуринами) [63].

Аналогичным образом исследование REFURBISH показало, что риск Т-клеточной лимфомы Ходжкина у пациентов с ВЗК не увеличивается при использовании монотерапии анти-ФНО- α , однако, когда анти-ФНО используются в сочетании с терапией тиопуринами, этот риск повышается [64].

Французское когортное исследование проанализировало риск лимфомы у пациентов с ВЗК, которые получали тиопурины и анти-ФНО- α . Использование тиопуринов или монотерапии анти-ФНО- α было связано с небольшим, но статистически значимым повышенным риском лимфомы [65], однако риск был выше при комбинированной терапии.

Одна из актуальных НР в ответ на терапию ГИБП – давно обсуждаемая в литературе возможность формирования антител к используемому препарату, что является ведущим фактором потери ответа на терапию и роста частоты побочных эффектов. Поскольку ГИБП – это моноклональные антитела и белковые молекулы, формирование антител возможно против любого из используемых в терапии ВЗК препаратов. Наибольшее количество данных к настоящему времени накоплено по анти-ФНО- α прежде всего по инфликсимабу, поскольку опыт его использования превышает 20 лет. С другой стороны, различия в структуре используемого ГИБП (человеческий/мышинный), как оказалось, также влияют на развитие иммуногенности и синтез нейтрализующих антител.

По данным международных метаанализов, частота формирования антител варьирует (табл. 3), но лидером в этом отношении остается инфликсимаб, что диктует необходимость его комбинации с иммуномодуляторами, в частности тиопуринами, для повышения эффективности терапии.

I. Reinhold и соавт. (2021 г.) в своем отчете отмечают, что присутствие антилекарственных антител как к инфликсимабу, так и к адалимумабу значимо влияет на уровень концентрации препаратов, уменьшая его ниже терапевтического уровня

Таблица 3. Частота формирования антилекарственных антител у пациентов с ВЗК, получающих терапию ГИБП [66, 67]
Table 3. Incidence of anti-drug antibodies in patients with IBD, treated with genetically engineered biologics drugs [66, 67].

	БК, % (число исследований)		ЯК, % (число исследований)	
	V. Strand и соавт., 2017	S. Vermeire и соавт., 2018	V. Strand и соавт., 2017	S. Vermeire и соавт., 2018
ГИБП				
Инфликсимаб	3–83 (29)	3–61 (22)	6–46 (10)	6–41 (8)
Адалимумаб	0–35 (13)	0–35 (11)	3–5 (3)	3–5 (3)
Голimumаб	Не применяется в терапии	Не применяется в терапии	0–19 (8)	0–3 (2)
Цертолизумаба пэгол	3–25 (6)	3–25 (4)	Не применяется в терапии	Не применяется в терапии
Устекинумаб	0–1 (2)	1 (1)	–	–
Ведолизумаб	Не включен в анализ	1–4 (2)	Не включен в анализ	4 (1)

(в 93,8% случаев), что снижает эффективность терапии. Кроме того, наличие антител коррелировало с развитием инфузионных реакций (при введении инфликсимаба) и реакций гиперчувствительности (в ответ на инъекцию адалимумаба) – ОШ 10,6, относительный риск 5,4, 95% ДИ 2,9–38,6 [68].

А. Grinman и соавт. в 2020 г. опубликовали данные своей работы, целью которой было выделить факторы, усиливающие риски формирования антилекарственных антител [69] и недостаточной концентрации препарата. В ходе работы подтверждено, что пациенты без сопутствующего приема иммуномодуляторов имеют более высокие уровни антител к инфликсимабу. Уровни С-реактивного белка в сыворотке отрицательно коррелировали с концентрацией инфликсимаба (коэффициент корреляции 0,315; $p=0,033$) и положительно – с присутствием антител к инфликсимабу (коэффициент корреляции 0,327; $p=0,027$). Уровень сывороточного альбумина положительно коррелировал с концентрацией как инфликсимаба (коэффициент корреляции 0,379; $p=0,004$), так и адалимумаба (коэффициент корреляции 0,699; $p=0,003$) [69].

А. Wilson и соавт. в своей работе установили, что риск образования антител к инфликсимабу выше у носителей варианта HLA DQA1*05A>G (ОШ 7,29, 95% ДИ 2,97–17,191; $p=0,0000014$) независимо от возраста, пола, массы тела и возраста, дозы и сопутствующей терапии иммуномодулятором. Статус варианта носительства был также связан с повышенным риском потери ответа на инфликсимаб (ОШ 2,34, 95% ДИ 1,41–3,88; $p=0,001$) и прекращения его приема (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,46–3,43; $p=0,00002$) [70].

Таким образом, несмотря на удовлетворительный общий профиль безопасности ГИБП, риск нежелательных явлений, ассоциированных с инфекциями и злокачественными новообразованиями, повышается, что, вероятнее всего, связано с их иммуносупрессивным действием и что необходимо учитывать при длительном проведении терапии. Данные клинических исследований показали, что наличие антилекарственных антител при применении ГИБП у паци-

ентов с ВЗК было ассоциировано с более низкой частотой клинической и эндоскопической ремиссии, что указывает на необходимость проведения мониторинга как антителообразования, так и уровней концентрации препарата. Результаты такого мониторинга могут определить стратегию терапии, например, увеличение дозы, использование комбинированной терапии с иммунодепрессантами или переключение на другие ГИБП, что позволит повысить эффективность лечения и обеспечит индивидуальный подход.

Заключение

Данные разных регистров и публикаций указывают на имеющийся рост заболеваемости ВЗК, увеличение доли пациентов с разными внекишечными проявлениями, рост случаев, требующих более длительного периода времени для верификации диагноза. С другой стороны, разработка четких алгоритмов и дифференцированного подхода к лечению, внедрение в клиническую практику препаратов ГИБП привело к существенному снижению частоты осложнений, госпитализаций, хирургических вмешательств и смертности при ВЗК.

Вместе с тем применение любых фармакоагентов потенциально связано с разными побочными эффектами, риск которых зависит в первую очередь от вида лекарственной терапии, длительности лечения, сроков инициации терапии. При этом все чаще встречаются случаи с недостаточной эффективностью и резистентностью к препаратам базисной терапии. Прогнозирование эффективности и безопасности при проведении разных вариантов фармакотерапии, поиск предикторов нежелательных явлений представляют собой стратегическую задачу персонализированного ведения пациентов с ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список сокращений

БК – болезнь Крона
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 НР – нежелательные реакции
 ОР – отношение рисков
 ОШ – отношение шансов

ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
 ТПМТ – тиопуринометилтрансфераза
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ЯК – язвенный колит
 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота
 6-ММП – 6-метилмеркаптопурин
 6-МП – 6-меркаптопурин
 6-ТГН – 6-тиогуаниновые нуклеотиды

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. *Вестник РАМН*. 2020;75(1):27-35 [Maev IV, Shelygin YuA, Skalinskaya MI, et al. Patomorfоз vospalitel'nykh zabolevaniy kishchnika. *Vestnik RAMN*. 2020;75(1):27-35 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1219
2. Веселов А.В., Белоусова Е.А., Бакулин И.Г., и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(S2):1137-45 [Veselov AV, Belousova EA, Bakulin IG, et al. Otsenka ekonomicheskogo bremeni i tekushchego sostoianiya organizatsii lekarstvennogo obespecheniia patsientov s immunovospalitel'nyimi zabolevaniiami (na primere iazvennogo kolita i bolezni Krona) v Rossiiskoi Federatsii. Problemy sotsial'noi gigieny, zdравookhraneniia i istorii meditsiny. 2020;28(S2):1137-45 (in Russian)]. DOI:10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1137-1145
3. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Сказываева Е.В., и др. Воспалительные заболевания кишечника. Карманные рекомендации для врачей по ведению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. М.; СПб: Группа Ремедиум, 2018 [Bakulin IG, Avalueva EB, Skazyvaeva EV, et al. Inflammatory bowel diseases: Pocket recommendations for doctors on the management of patients with inflammatory bowel diseases. Moscow; Saint Petersburg: Gruppya Remedium, 2018 (in Russian)].
4. Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;S5:56-9 [Bakulin IG, Zhigalova TN, Latariia EL, et al. Experience of implementing a federal register of patients with inflammatory bowel diseases in St. Petersburg. *Farmateka*. 2017;S5:56-9 (in Russian)].
5. Giraud EL, Thomas PWA, van Lint JA, et al. Adverse Drug Reactions from Real-World Data in Inflammatory Bowel Disease Patients in the IBDREAM Registry. *Drug Saf*. 2021. DOI:10.1007/s40264-021-01045-3
6. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):911-20. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.07.011
7. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536-9. DOI:10.1136/gut.51.4.536
8. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):742-53. DOI:10.1016/S2468-1253(18)30231-0
9. Adiga A, Goldfarb DS. The Association of Mesalamine With Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020;27(1):72-6. DOI:10.1053/j.ackd.2019.09.002
10. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/cjn.04660513
11. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):226-35. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv138
12. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1733-9. DOI:10.1053/j.gastro.2004.03.016
13. Le Berre C, Roda G, Protic NM, et al. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):363-78. DOI:10.1080/14712598.2019.1666101
14. Heap GA, So K, Weedon M, et al. Clinical features and HLA association of 5-aminosalicylate (5-ASA)-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):149-58. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv219
15. Kornbluth A, Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23;quiz 524. DOI:10.1038/ajg.2010.52
16. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62. DOI:10.1016/j.crohns.2009.12.002
17. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607. DOI:10.1136/gut.2010.224154
18. Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, et al. 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):103-13. DOI:10.1111/apt.16120
19. Annex I. Summary of product characteristics. Committee for Proprietary Medicinal Products. The European Public Assessment Report (EPAR). Stocrin. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. London, 1999.
20. Biemans VBC, Savelkoul E, Gabriëls RY, et al. A comparative analysis of tioguanine versus low-dose thiopurines combined with allopurinol in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1076-86. DOI:10.1111/apt.15730
21. Coenen MJ, de Jong DJ, van Marrewijk CJ, et al.; TOPIC Recruitment Team. Identification of patients with variants in TPMT and dose reduction reduces hematologic events during thiopurine treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(4):907-17.e7. DOI:10.1053/j.gastro.2015.06.002
22. Calafat M, Mañosa M, Cañete F, et al.; ENEIDA registry of GETECCU. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):780-8. DOI:10.1111/apt.15458
23. Macaluso FS, Renna S, Maida M, et al. Tolerability profile of thiopurines in inflammatory bowel disease: a prospective experience. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):981-7. DOI:10.1080/00365521.2017.1333626
24. López-Martín C, Chaparro M, Espinosa L, et al. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(6):385-92. DOI:10.1016/j.gastrohep.2011.03.023
25. de Jong DJ, Derijks LJ, Naber AH, et al. Scand Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Suppl*. 2003;239:69-72. DOI:10.1080/00855920310002726
26. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, et al. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2008;40(10):814-20. DOI:10.1016/j.dld.2008.03.016
27. Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1541-9. DOI:10.1002/ibd.21221
28. Costantino G, Furfaro F, Belvedere A, et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: response predictors, safety, and withdrawal in follow-up. *J Crohns Colitis*. 2012;6(5):588-96. DOI:10.1016/j.crohns.2011.11.007
29. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, et al. Clinical predictors of thiopurine-related adverse events in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7795-804. DOI:10.3748/wjg.v21.i25.7795
30. Van Asseldonk DP, de Boer NK, Peters GJ, et al. On therapeutic drug monitoring of thiopurines in inflammatory bowel disease; pharmacology, pharmacogenomics, drug intolerance and clinical relevance. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):981-97. DOI:10.2174/138920009790711887
31. de Boer NKH, Peyrin-Biroulet L, Jharap B, et al. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: New Findings and Perspectives. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):610-20. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjx181
32. Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16:891-903. DOI:10.2217/pgs.15.29
33. Wong DR, Coenen MJ, Vermeulen SH, et al.; TOPIC recruitment team. Early assessment of thiopurine metabolites identifies patients at risk of thiopurine-induced leukopenia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:175-84. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw130
34. Wong DR, Coenen MJ, Derijks LJ, et al.; TOPIC Recruitment Team. Early prediction of thiopurine-induced hepatotoxicity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:391-402. DOI:10.1111/apt.13879

35. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-105. DOI:10.1002/cpt.1304
36. Suiter CC, Moriyama T, Matreyek KA, et al. Massively parallel variant characterization identifies NUDT15 alleles associated with thiopurine toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(10):5394-401. DOI:10.1073/pnas.1915680117
37. Kang B, Kim TJ, Choi J, et al. Adjustment of azathioprine dose should be based on a lower 6-TGN target level to avoid leucopenia in NUDT15 intermediate metabolisers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(3):459-70. DOI:10.1111/apt.15810
38. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al.; German IBD Study Group. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases – A Prospective Study on Incidence and Severity. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):61-8. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv188
39. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD000478. DOI:10.1002/14651858
40. Lakatos PL, Kiss LS. Current status of thiopurine analogues in the treatment in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(39):4372-81. DOI:10.3748/wjg.v17.i39.4372
41. Siegel CA. Review article: explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(1):23-32. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04489.x
42. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer Risk in Inflammatory Bowel Disease According to Patient Phenotype and Treatment: A Danish Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2013. DOI:10.1038/ajg.2013.249
43. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:163-9. DOI:10.1038/ajg.2013.451
44. Peyrin-Biroulet L, Chevaux JB, Bouvier AM, et al. Risk of melanoma in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease is not increased. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1443-4. DOI:10.1038/ajg.2012.181
45. Jess T, Lopez A, Andersson M, et al. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1793-800.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2014.05.019
46. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:847-58.e4;quiz e48-50. DOI:10.1016/j.cgh.2015.03.008
47. Bourrier A, Carrat F, Colombel JF, et al.; CESAME study group. Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:252-61. DOI:10.1111/apt.13466
48. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, et al.; CESAME Study Group. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2063-71. DOI:10.1002/ibd.22889
49. Mitrev N, Leong RW. Therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;16:303-17. DOI:10.1080/14740338.2017.1269169
50. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious Infection and Mortality in Patients With Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1409-22. DOI:10.1038/ajg.2012.218
51. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1385-97. DOI:10.1016/j.cgh.2016.04.039
52. Meserve J, Aniwani S, Koliiani-Pace JL, et al. Retrospective analysis of safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1533-40. DOI:10.1016/j.cgh.2018.09.035
53. D'Haens G, Reinisch W, Colombel JF, et al.; ENCORE investigators. Five-year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated With Infliximab [Remicade®] or Conventional Therapy. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):680-9. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjw221
54. Kirchgerner J, Lemaître M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018;155(2):337-46.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.012
55. Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, et al. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *NMJ.* 2015;350:h2809. DOI:10.1136/bmj.h2809
56. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al.; BADBIR Study Group. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138(3):534-41. DOI:10.1016/j.jid.2017.10.005
57. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Drugs Dermatol.* 2015;14(7):706-14.
58. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, 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
59. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, 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
60. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1147-55. DOI:10.1038/ajg.2016.236
61. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8. DOI:10.1080/09546630802441234
62. Cleynen I, Moerkercke WV, Billiet T, et al. Characteristics of Skin Lesions Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ann Intern Med.* 2015;164:10. DOI:10.7326/m15-0729
63. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Increased Risk of Malignancy With Adalimumab Combination Therapy, Compared With Monotherapy, for Crohns Disease. *Gastroenterology.* 2014;146(4). DOI:10.1053/j.gastro.2013.12.025
64. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas Reported to the FDA AERS With Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Inhibitors: Results of the REFURBISH Study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:99-105. DOI:10.1038/ajg.2012.334
65. Lemaître M, Kirchgerner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA.* 2017;318:1679. DOI:10.1001/jama.2017.16071
66. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(4):299-316. DOI:10.1007/s40259-017-0231-8
67. Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1-13. DOI:10.1177/1756283x17750355
68. Reinhold I, Blümel S, Schreiner J, et al. Clinical Relevance of Anti-TNF Antibody Trough Levels and Anti-Drug Antibodies in Treating Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Intest Dis.* 2021;6(1):38-47. DOI:10.1159/000511296
69. Grinman AB, de Souza MDGC, Bouskela E, et al. Clinical and laboratory markers associated with anti-TNF-alpha trough levels and anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19359. DOI:10.1097/MD.00000000000019359
70. Wilson A, Peel C, Wang Q, et al. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(3):356-63. DOI:10.1111/apt.15563

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2021



OMNIDOCTOR.RU