

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Статья посвящена клиническим особенностям применения биологических препаратов при воспалительных заболеваниях кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит. Рассмотрены важнейшие аспекты биологической терапии, сформированные на основе накопленного к данному времени опыта. Приведена характеристика механизма действия блокаторов фактора некроза опухоли- $\alpha$  и антиинтегриновых препаратов. Изложены сведения об имеющихся в арсенале отечественных гастроэнтерологов биологических агентах – инфликсимабе, адалимумабе и ведолизумабе. Описаны концепции биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника: традиционный поэтапный подход, агрессивное и раннее использование биологических агентов и иммуномодуляторов, а также «лечение до достижения цели». Обсуждается роль высокой иммуногенности как одной из важнейших причин феномена «ускользания эффекта» биологических агентов. Отмечено, что основным методом контроля иммуногенности в настоящее время является применение биологических агентов в комбинации с иммуномодуляторами. Приведена характеристика современных подходов к терапии при развитии рефрактерности к генно-инженерным препаратам. Отмечена необходимость в оптимизации биологической терапии, т. е. увеличении дозы или частоты введения, при низком содержании препарата в крови. Указаны неблагоприятные эффекты, с которыми может быть связано применение биологических агентов. Обсуждается роль первого препарата селективной биологической терапии ведолизумаба, не вызывающего системных иммуносупрессивных эффектов, в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Особое внимание уделено введению в клиническую практику биосимиляров, что позволило снизить стоимость биологической терапии.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, биологические агенты, препараты, инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, эффективность, безопасность, иммуногенность, рефрактерность, биосимиляры.

**V. M. Sidzenka, A. V. Polyanskaya, S. V. Khidchenko**

## **MODERN ASPECTS OF BIOLOGICAL THERAPY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

*The article provides information related to biological agents use in inflammatory bowel disease embracing Crohn's disease and ulcerative colitis. The authors discuss the most important aspects of biological therapy as well as mechanism of action and characteristics of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers and therapeutic anti-integrin monoclonal antibodies. The main biological agents used by gastroenterologists are infliximab, adalimumab and vedolizumab. Concepts of biological therapy of inflammatory bowel disease include traditional "step-up" approach, modern "top-down" and "treat-to-target" concept. High immunogenicity is one of the major causes of "escaping effect" phenomenon of biological agents. The main method enabling to control immunogenicity is combined use of biological agents with immunomodulators. The authors of the article discuss modern approaches to therapy of inflammatory bowel disease in case of refractoriness to genetically engineered drugs. Low blood concentration of biological agents is associated with drug dose or frequency of administration adjustment. Some adverse effects may be related to the use of biological agents. Novel selective biological agent vedolizumab causes no systemic immunosuppressive effects. Biosimilars reduce the cost of biological therapy.*

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biological agents, drugs, infliximab, adalimumab, vedolizumab, efficacy, safety, immunogenicity, refractoriness, biosimilars.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, характеризуются прогрессирующим течением и при неэффективном лечении могут приводить к инвалидизации пациентов вследствие развивающихся при этих патологических состояниях тяжелых осложнений. Подходы к терапии ВЗК, разрабатываемые с 40-х гг. прошлого столетия, были связаны, в том числе, и с успехами лечения пациентов ревматологического профиля, что обусловлено развитием иммунного воспаления при этих патологических состояниях. Так, вслед за созданным для лечения ревматоидного артрита и применяемым у пациентов с язвенным колитом сульфасалазином, в терапии ВЗК стали использовать кортикостероиды. Иммуномодуляторы были разработаны в 1960-х гг. и адаптированы для лечения болезни Крона и язвенного колита, как и при ревматических заболеваниях, спустя 20–30 лет [18]. У некоторых пациентов, особенно при тяжелом течении ВЗК, традиционно применяющиеся лекарственные препараты (дериваты 5-аминосалициловой кислоты, стероиды и иммуномодуляторы) недостаточно эффективны и обеспечивают лишь симптоматическое улучшение, не оказывая влияния на течение воспалительного процесса в стенке кишечника [11]. Кроме того, у пациентов со стероидорефрактерностью и рефрактерностью к иммуномодуляторам (формирование рефрактерных форм заболеваний составляет 35% для всех ВЗК [2]), ответа на лечение этими группами препаратов не отмечается.

Последние 10–20 лет ознаменовались значительными успехами в лечении ВЗК. Лекарственными средствами, с помощью которых у многих пациентов с ВЗК стало возможно достижение целей терапии (индукции и поддержания безстероидной ремиссии, профилактики, и, при возможности, коррекции сопутствующих нарушений и осложнений), являются биологические агенты. «Биологическая» лечебная стратегия основана на концепции о ведущей роли воспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1, интерферона- $\gamma$  и других, – в патогенезе воспаления при ВЗК. Разрыв порочного круга воспаления при ВЗК происходит вследствие подавления эффекторных сигналов на разных уровнях [2, 6].

Основными биологическими препаратами, применяемыми при среднетяжелой и тяжелой формами ВЗК, являются блокаторы ФНО- $\alpha$ , ставшие неотъемлемой частью арсенала гастроэнтеролога. Играющий важную роль в патогенезе ВЗК провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$  модулирует пролиферацию иммунных клеток, активизирует молекулы адгезии и индуцирует апоптоз клеток кишечника, включая эпителий [30]. В странах Европы инфликсимаб при болезни Крона применяется с 1999 г., при язвенном колите – с 2006 г. Адалимумаб назначается при болезни Крона с 2007 г., при язвенном колите – с 2012 г.

Первый вошедший в клиническую практику биологический препарат инфликсимаб представляет собой разработанный методом геной инженерии про-

теин – химерные антитела к ФНО- $\alpha$ , в структуре которых 25% мышинового и 75% человеческого IgG1. Моноклональные антитела IgG1 **связываются с высокой** аффинностью как с растворимой, так и с мембранассоциированной формой человеческого ФНО- $\alpha$ , что приводит к потере его биологической активности [2, 27]. В настоящее время при лечении ВЗК инфликсимаб применяется внутривенно в дозе 5 мг/кг массы тела через 2 и 6 недель после первой инфузии и далее каждые 8 недель [26]. В препарате адалимумаб антитела, обладающие высокой аффинностью и специфичностью к ФНО- $\alpha$  человека, на 100% представлены человеческим иммуноглобулином [2]. В отличие от инфликсимаба, адалимумаб вводится подкожно: через 2 недели после нагрузочной дозы, составляющей 160 мг, назначают 80 мг и далее 40 мг каждые 2 недели.

Опыт применения антицитокиновых препаратов свидетельствует о том, что, несмотря на высокую эффективность при стартовой терапии, для них характерен феномен «ускользания эффекта» [4]. Потеря ответа происходит примерно у 13% пациентов в год [21]. В целом, по данным литературы, примерно 60% пациентов вынуждены отказываться от лечения инфликсимабом вследствие его первичной неэффективности, развития вторичной неэффективности или непереносимости [1]. Одной из важнейших причин развития феномена «ускользания эффекта», является высокая иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов, являющихся крупными белковыми молекулами [12, 25]. Химерные моноклональные антитела (инфликсимаб) могут вызывать образование человеческих антихимерных антител (human anti-chimeric antibodies). Обладающие более низкой иммуногенностью полностью идентичные человеческим моноклональные антитела (адалимумаб), тем не менее, могут способствовать образованию человеческих античеловеческих антител (human anti-human antibodies) [4, 31]. По данным различных авторов, антитела к инфликсимабу были выявлены у 9–28% пациентов, в то время как антилекарственные антитела обнаруживали лишь у 3–17% пациентов, получавших адалимумаб [24, 28, 32]. Основным методом контроля иммуногенности в настоящее время является применение биологических агентов в комбинации с иммуномодуляторами [4, 15]. В случае развития вторичной рефрактерности у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом необходимо определить концентрацию препарата в крови. При низком содержании биологического агента следует убедиться в комплаентности или оптимизировать терапию, т. е. увеличить дозу или частоту введения. При соответствии концентрации препарата ожидаемой рекомендуется рассмотреть вопрос о переходе на другой биологический препарат [11, 13, 15]. Известно, что пациенты с непереносимостью или вторичной рефрактерностью к инфликсимабу реагируют на лечение ВЗК адалимумабом [7, 9].

Использование препаратов, подавляющих активность ФНО-альфа, может быть сопряжено с развитием побочных реакций, к которым относятся [8, 29] острые и отсроченные реакции на введение (у 20–30% пациентов, получавших инфликсимаб, и у 20% пациентов, получавших адалимумаб); выработка антилекарственных антител; реактивация туберкулеза, бактериальные и грибковые инфекции; лекарственная волчанка; сердечно-сосудистая недостаточность; лимфома [7]. Поскольку системный эффект блокаторов ФНО- $\alpha$  может быть связан с повышением риска развития тяжелых инфекционных осложнений, противопоказанием к их применению является наличие неконтролируемой инфекции, а также туберкулеза. Кроме того, применение биологической терапии ограничено у пациентов, страдающих вирусным гепатитом [7]. В последние годы разрабатываются новые подходы к лечению, которые могли бы ограничить возможные неблагоприятные события, ассоциированные с проводимой терапией.

Изучение ключевых механизмов аутоиммунного воспаления, поиск новых перспективных мишеней для биологической терапии привели к созданию принципиально нового класса – селективных биологических препаратов. В патогенезе ВЗК важную роль играет миграция и накопление аутоагрессивных Т-лимфоцитов в стенке кишечника. Движению Т-лимфоцитов в ткань кишечника способствуют мембранные рецепторы – молекулы  $\alpha 4-\beta 7$ , относящиеся к семейству интегринов. Молекулы  $\alpha 4-\beta 7$  связываются с молекулами адгезии MadCAM-1, находящимися на мембране эндотелиоцитов сосудов кишечника [22, 23]. Ведолизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, которые связываются с интегрином  $\alpha 4-\beta 7$  [22, 23]. Это лекарственное средство является первым препаратом селективной биологической терапии воспалительных заболеваний кишечника, не вызывающим системных иммуносупрессивных эффектов, в отличие от его предшественника натализумаба, применение которого у некоторых пациентов было ассоциировано с развитием такого серьезного нежелательного эффекта, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Известно, что активация полиомавируса человека 2, лежащая в основе этого быстро прогрессирующего демиелинизирующего инфекционного заболевания центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга, обусловлена медикаментозной иммуносупрессией [5]. Согласно Глобальным практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации (август 2015 г.), в настоящее время ведолизумаб может применяться у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами ВЗК, с неэффективностью одного или нескольких препаратов традиционной базисной терапии, а также у лиц с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких блокаторов ФНО- $\alpha$  [10].

Имея в настоящее время в арсенале отечественных гастроэнтерологов несколько биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб), возникают вопросы по их надлежащему применению. В некоторых ситуациях сделать выбор среди доступных лекарственных средств бывает сложно. Необходимо учитывать тяжесть заболевания, эффективность и долгосрочный профиль безопасности препаратов, их стоимость, предпочтения пациентов по выбору пути и кратности их введения, международные и национальные рекомендации, а также неблагоприятные прогностические факторы [16]. К факторам, ухудшающим прогноз, относят начало заболевания в возрасте менее 40 лет, потребность в кортикостероидах на ранних стадиях ВЗК, наличие глубоких язвенных дефектов, большую площадь поражения, развитие перианальной болезни, а также отсутствие эндоскопической ремиссии после индукции клинической ремиссии [18]. Вопрос о том, какой биологический агент следует использовать в первую очередь при лечении ВЗК, в настоящее время остается открытым. Однако известно, что переход от одного ФНО- $\alpha$  блокатора к другому может приводить к снижению эффективности последнего [18]. Ошибки в использовании биологических агентов могут быть сопряжены с их нерациональным применением: при ВЗК легкой степени тяжести, когда эффективны менее мощные препараты традиционной терапии; при наличии неконтролируемых инфекций; позднее назначение при имеющихся осложнениях, требующих хирургической коррекции [11]. Вообще, традиционный поэтапный подход «step-up» в течение последнего десятилетия был заменен подходом «top-down» – агрессивным и ранним использованием биологических агентов и иммуномодуляторов во избежание осложнений или хирургического вмешательства [20]. Однако применение последнего оправдано лишь при среднетяжелом и тяжелом течении ВЗК. Современные принципы биологической терапии при ВЗК базируются и на концепции «treat-to-target» (лечение до достижения цели). Цель, к которой следует стремиться, устанавливается на основе базовой оценки активности заболевания с коррекцией терапии в динамике для оптимизации исходов ВЗК. Так, пациентам без неблагоприятных прогностических факторов может быть достаточно назначения менее агрессивной терапии. А в случае невозможности достижения эндоскопической ремиссии первичной целью может являться облегчение симптоматики [18]. Используя персонализированный подход, субоптимальный ответ потребует корректировки дозы либо перехода к другому биологическому агенту того же класса, либо к биологическому препарату с иным механизмом действия. При оптимальном ответе на биологическую терапию следует продолжить использование первоначального препарата до тех пор, пока эффект сохраняется.

Биологическая терапия считается относительно дорогостоящей по сравнению с традиционно приме-

няемыми при ВЗК препаратами, однако эта стоимость в какой-то мере уравнивается превосходством по эффективности, отсутствием необходимости в использовании кортикостероидов, смене препаратов, потребности в хирургических вмешательствах [13]. Тем не менее, широкое использование биологических агентов сопряжено с серьезными экономическими затратами, что вынудило национальные организации здравоохранения некоторых стран ограничить их использование после достижения клинической ремиссии ВЗК [19].

Биологические агенты – группа лекарственных средств, состоящих из полученных путем биологического синтеза трудно воспроизводимых гетерогенных белковых структур, поэтому их точные более дешевые генерические копии, обладающие структурной и терапевтической идентичностью, воспроизвести невозможно. В настоящее время широко развивается рынок биосимиляров, производство которых стало возможным после истечения срока патентной защиты некоторых оригинальных биологических агентов. Биосимиляры – это аналоги биофармацевтических лекарственных средств, с близкой, но не идентичной исходной молекулой. Причиной неполной идентичности биоаналогов исходным препаратам являются различные организмы, с помощью которых синтезируется целевой протеин, а также иные методы получения, очистки, способы гликозилирования и хранения, что оказывает влияние на фармакокинетику и иммуногенность [3, 14]. Введение биосимиляров в практику гастроэнтерологов позволило существенно снизить стоимость лекарственных средств. Однако в случае достижения длительной ремиссии может возникнуть вопрос о возможности прекращения биологической терапии. В настоящее время накоплено недостаточное количество данных для ответа на этот вопрос. Тем не менее, результаты исследования Drobne D. et al. свидетельствуют о возможности прекращения введения инфликсимаба пациентам с болезнью Крона при отсутствии повышения показателей активности заболевания, включая С-реактивный белок, и наличием эндоскопической ремиссии [17]. При рецидивировании заболевания последующие введения инфликсимаба могут быть эффективны, однако успешность этой возобновленной биологической терапии не гарантирована [13]. Результаты клинического применения биологических агентов свидетельствуют о перспективности этого направления лечения. В последние годы предложены новые биологические препараты (стимуляторы роста и дифференцировки клеток, ингибиторы рецепторов провоспалительных цитокинов), практическое использование которых ожидается в будущем [6].

Подводя итог, можно сделать вывод о высокой эффективности биологической терапии по сравнению с традиционной терапией ВЗК, а также о перспективности этого направления лечения. В последние годы биологические агенты стали более доступными



для пациентов в связи с появлением биосимиляров. Кроме того, благодаря появлению селективных лекарственных средств в клинической практике, улучшилась переносимость биологической терапии. Тем не менее, несмотря на достижения в лечении ВЗК, некоторые пациенты все же нуждаются в альтернативных генно-инженерных препаратах, что способствует более детальному изучению патогенеза ВЗК и новых мишеней для воздействия биологических агентов.

### Литература

1. Барышников, Е. Н. Адалimumаб в терапии болезни Крона / Е. Н. Барышников, Л. Б. Лазебник, А. И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 5. – С. 92–98.
2. Власенко, А. А. Биологические методы лечения как новая ступень эволюции терапии воспалительных заболеваний кишечника / А. А. Власенко [и др.] // Омский научный вестник. Сер. Ресурсы Земли. Человек. – 2009. – № 1 (84). – С. 37–41.
3. Ельцова, Е. А. Биосимиляры – препараты будущего / Е. А. Ельцова [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – № 1. – С. 12–15.
4. Каратеев, Д. Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли альфа? Фокус на иммуногенность / Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – № 8(2). – С. 35–40.
5. Кушнир, И. Э. Терапевтические стратегии лечения язвенного колита: реалии и перспективы / И. Э. Кушнир // Сучасна гастроэнтерология. – 2016. – № 4. – С. 108–115.
6. Лазебник, Л. Б. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника / Л. Б. Лазебник [и др.] // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 7–14.
7. Amiot, A. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases / A. Amiot, L. Peyrin-Biroulet // Therap Adv Gastroenterol. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 66–82.
8. Baert, F. Immunogenicity of infliximab: how to handle the problem? / F. Baert [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – Vol. 70, № 2. – P. 163–170.
9. Bai, A. Biological Therapies of Inflammatory Bowel Disease / A. Bai, Z. Peng // Immunotherapy. – 2010. – Vol. 2, № 5 – P. 727–742.
10. Bernstein, C. N. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015 / C. N. Bernstein [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 50, № 10 – P. 803–818.
11. Burger, D. Conventional medical management of inflammatory bowel disease / D. Burger, S. Travis // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140, № 6 – P. 1827–1837.
12. Cheifetz, A. Monoclonal Antibodies, Immunogenicity, and Associated Infusion Reactions / A. Cheifetz, L. Mayer // Mount Sinai J. Med. – 2005. – Vol. 72, № 4. – P. 250–256.
13. Corte, C. When to use biological agents in inflammatory bowel disease / C. Corte [et al.] // Gastroenterology & Hepatology. – 2011. – Vol. 27, № 7. – P. 1141–1149.
14. Crommelin, D. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs / D. Crommelin // Int. J. Pharm. – 2003. – Vol. 266, № 1–2. – P. 3–16.
15. Dalal, S. R. What to do when biologic agents are not working in inflammatory bowel disease patients / S. R. Dalal, R. D. Cohen // Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol. 11, № 10. – P. 657–665.
16. Danese, S. Biologic agents for IBD: practical insights / S. Danese, L. Vuitton, L. Peyrin-Biroulet // Nature Reviews

Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol. 12, № 9. – P. 537–545.

17. Drobne, D. Long term evolution and impact of immunomodulator co-treatment and withdrawal on infliximab trough levels in 223 patients with Crohn's disease / D. Drobne [et al.] // European Crohn's and Colitis Organisation, Dublin, 24–26 February 2011. / J. Crohns Colitis. – 2011. – Vol. 5, №1. – S. 10–11, Abstract № 17.

18. Dryden, G. W. Optimizing the use of biologic therapies in the treatment of inflammatory bowel disease / G. W. Dryden // Gastroenterology & Hepatology. – 2015. – Vol. 11, № 12. – P. 853–856.

19. Farkas, K. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy / Farkas K. [et al.]. // Scand. J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48, № 12. – P. 1394–1398.

20. Fasci Spurio, F. Early treatment in Crohn's disease: do we have enough evidence to reverse the therapeutic pyramid? / F. Fasci Spurio [et al.] // J. Gastrointestin. Liver. Dis. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. 67–73.

21. Gisbert, J. P. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review / J. P. Gisbert, J. Panes // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, № 3. – P. 760–767.

22. Gosh, S. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease / S. Gosh, R. Panaccione // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 239–258.

23. Jovani, M. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic a4b7 cells / M. Jovani, S. Danese // Curr. Drug. Targets. – 2013. – Vol. 14, № 12. – P. 1433–1443.

24. Karmiris, K. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease / K. Karmiris [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 5. – P. 1628–1640.

25. Mirick, G. R. A review of human anti-globulin antibody (HAGA, HAMA, HACA, HAHA) responses to monoclonal antibodies / G. R. Mirick [et al.] // Q. J. Nucl. Med. Mol Imaging. – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 251–257.

26. Rutgeerts, P. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis / P. Rutgeerts [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 23. – P. 2462–2476.

27. Rutgeerts, P. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease / P. Rutgeerts, G. Van Assche, S. Vermeire // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, № 6. – P. 1593–1610.

28. Sandborn, W. J. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial / W. J. Sandborn [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 1232–1239.

29. Sandborn, W. J. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease / W. J. Sandborn // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 10–18.

30. Wang, J. Tumor necrosis factor family members and inflammatory bowel disease / J. Wang, Y. X. Fu // Immunol. Rev. – 2005. – Vol. 5, iss. 1. – P. 144–155.

31. Weiner, L. M. Fully human therapeutic monoclonal antibodies / L. M. Weiner // J. Immunother. – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 1–9.

32. West, R. L. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease / R. L. West [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 28, № 9. – P. 1122–1126.

Поступила 12.04.2017 г.