

Научная статья  
УДК 616-085:616-34  
DOI: 10.18101/2306-1995-2024-1-47-52

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ КРОНА**

© Спасова Татьяна Евгеньевна

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой поликлинической терапии и профилактической медицины  
с курсом общественного здоровья и здравоохранения,  
Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова  
Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а  
tsrasova@inbox.ru

**Аннотация.** В статье описана стратегия «лечение до достижения цели» болезни Крона и алгоритм назначения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). Описан клинический случай успешного применения ГИБП у пациентки с тяжелым течением болезни Крона. Показано достижение полной клинической ремиссии на фоне терапии устекинумабом.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, стратегия лечения, генно-инженерные биологические препараты, устекинумаб

### **Для цитирования**

Спасова Т. Е. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении болезни Крона // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2024. № 1. С. 47–52.

В настоящее время заболеваемость болезнью Крона (БК) растет во всем мире. Особенностью этой патологии является то, что она поражает преимущественно молодых людей и характеризуется высокой частотой развития осложнений и связанных с ними оперативных вмешательств. Патоморфологическим субстратом болезни является развитие трансмурального гранулематозного воспаления в любом отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в результате врожденных или приобретенных дефектов иммунитета. Под влияние действия этиологических факторов, таких как курение, дефицит пищевых волокон в рационе, кишечные инфекции, нарушение микробной флоры ЖКТ, возникает патологическая активация Th1- и Th17-клеток, патологическая экспрессия провоспалительных цитокинов, среди них наиболее значимые TNF- $\alpha$ , IL-12 и IL-23, молекул клеточной адгезии. В результате этого возникает хроническое рецидивирующее воспаление гранулематозного типа с развитием язв в любом отделе ЖКТ [1, 2].

Проблемы ведения больных БК заключаются в сложности диагностики заболевания на ранних стадиях, так как клинические проявления в начале неспецифичны. В дебюте отмечаются такие симптомы, как боль в животе, хроническая диарея (более 6 недель), в большинстве случаев без примеси крови, лихорадка.

Даже при развитии более специфичных для БК симптомов кишечной непроходимости, пальпируемого инфильтрата или перианальных осложнений заболевание не всегда вовремя диагностируется [2].

Затрудняет диагностику развитие внекишечных проявлений (ВКП) (встречаются в 20–40% случаев заболевания), которые сопровождают тяжелые формы болезни [2].

Основной целью лечения болезни Крона являются индукция и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии без ГКС. Такая стратегия позволяет предупредить развитие осложнений и оперативные вмешательства [1, 2]. Наилучшим образом это удается достичь в раннюю стадию заболевания, под которой понимают наличие активного заболевания с дебютом не более 18 месяцев без осложнений у пациентов, не получающих соответствующую терапию [1, 10]. Поэтому подбор патогенетического лечения надо начинать с первых дней болезни.

Согласно клиническим рекомендациям, доказанной эффективностью для индукции ремиссии при БК обладают системные и топические ГКС, иммуносупрессоры, ГИБП. Для поддержания ремиссии эффективны иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат), ГИБП.

При выборе болезньюмодифицирующей терапии в самом начале заболевания необходимо определять факторы неблагоприятного прогноза, такие как начало заболевания до 40 лет или в детском возрасте, наличие перианальных поражений, поражение верхних отделов ЖКТ, протяженность процесса более 100 см, терапия глюкокортикостероидами (ГКС), структурирующий и пенетрирующий фенотипы, сопутствующие аутоиммунные заболевания [1, 5, 7, 9].

При наличии этих факторов, а также при тяжелом или среднетяжелом течении с формированием стероидозависимости или стероидорезистентности, наличии перианальных осложнений, состоянии после оперативных вмешательств, наличии внекишечных проявлений надо рассматривать терапию ГИБП уже на ранней стадии. Даже при удалении всех пораженных сегментов кишечника патогенетическую терапию следует начинать не позднее двух недель после оперативного вмешательства [7, 10, 11, 12].

В настоящее время для лечения БК применяются такие ГИБП, как антитела к фактору некроза опухоли-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб), моноклональные антитела к рецепторам интерлейкинов (тоцилизумаб, устекинумаб, анакинра, нетакимаб, секукинумаб, иксекизумаб), антиВ-клеточные моноклональные антитела (ритуксимаб, белимумаб (бенлиста), блокатор КО-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), ингибитор янус-киназ (тофацитиниб, упадацитиниб).

*Клинический случай.* Больная Б., 19 лет, студентка, с детства (с трехлетнего возраста) часто страдала болями в животе, неоднократно выставлялся диагноз функционального нарушения кишечника. Комплексно не обследована.

В ноябре 2022 г. появились выраженные боли в правой подвздошной области, лихорадка до 38,5°, жидкий стул до 5 раз в день, общая слабость. Экстренно госпитализирована в хирургическое отделение областной клинической больницы, где поставлен диагноз аппендицита и проведена аппендэктомия.

В течение трех месяцев после операции продолжались гнойные отделяемые из послеоперационного шва, лихорадка. При повторной госпитализации в феврале 2023 г. в хирургический стационар проведены санация и ревизия брюшной полости. Выписана на амбулаторное наблюдение, однако послеоперационный шов продолжал нагнаиваться. Снова госпитализирована в хирургическое отделение, во время стационарного лечения проведены четыре повторные ревизии брюшной полости, правосторонняя гемиколэктомия с резекцией терминального отдела подвздошной кишки. При макроскопическом исследовании резецированных участков кишки выявлены множественные афты, сочетающиеся с продольными глубокими щелевидными язвами, многочисленные абсцессы. При гистологическом исследовании операционного материала обнаружены выраженная воспалительная клеточная инфильтрация с большим количеством макрофагов, щелевидные язвы со скоплением макрофагов в краях язвы, трансмуральные скопления лимфоцитов. Эти данные позволили поставить диагноз: болезнь Крона.

Проведена терапия преднизолоном 90 мг в/в в течение 7 дней с переводом на пероральный прием 30 мг, антибактериальная, инфузионная терапия. На фоне лечения отмечалась стойкая положительная динамика, выписана с улучшением, направлена на консультацию гастроэнтеролога.

На приеме у гастроэнтеролога предъявляла жалобы на общую слабость, вздутие живота. На момент осмотра продолжала принимать преднизолон в дозе 30 мг в день. Данные физикального осмотра: рост 170, вес 42 кг, ИМТ=14,5 кг/м<sup>2</sup>. Отмечалась бледность кожи, видимых слизистых высыпаний не было. Температура тела 36,4. Периферических отеков не отмечалось. Дыхание и сердечные тоны без отклонений от нормы. ЧСС 85, АД 102/75. Язык чистый. Живот обычной формы. На передней брюшной стенке имелись множественные послеоперационные рубцы вторичного натяжения. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Инфильтратов и уплотнений не было. Аускультация кишечника активная. Печень и селезенка не увеличены. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул 3–4 раза в день, тип 4–5 по бристольской шкале без видимых патологических примесей. Мочеиспускание безболезненное.

Результаты исследований. В общем анализе крови отмечалась гипохромная анемия 2-й степени, тромбоцитоз, умеренный лейкоцитоз, ускорение СОЭ до 42 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлены гипоальбуминемия, (содержание альбумина снижено до 20 г/л). Показатели функции почек и печени в норме. Отмечалось снижение ферритина (12 мкг/л). Содержание кальция и натрия, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> были в норме. Отмечалось повышение содержания С-реактивного белка (до 48 мг/л). В копрограмме выявлено большое количество йодофильной флоры, непереваренной клетчатки. Было увеличение значения фекального кальпротектина (до 325 мкг/г). Общий анализ мочи без патологических изменений. ЭКГ в норме. ФГДС — эритематозная гастропатия. Заключение УЗИ органов брюшной полости: реактивные изменения поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря в шейке. МРТ органов брюшной полости: состояние после оперативного лечения, инфильтрат в области операции. ИФА кала на токсины А и В *C. difficile* отрицательный.

На основании данных субъективной, объективной картины, анамнеза, результатов исследований поставлен клинический диагноз: болезнь Крона, L3, пенетрирующая форма, хроническое течение, тяжелой степени, умеренная активность (индекс активности Беста 180), осложненная инфильтратом и абсцессом брюшной полости, состояние после частичной резекции терминального отдела подвздошной кишки и правосторонней гемиколэктомии.

Данный пример демонстрирует несвоевременную диагностику БК. Так, в исследовании ESCAре наблюдались большие средние сроки первичной диагностики: при язвенном колите (ЯК) — 1,4 года (16,8 месяца), при болезни Крона — 3,7 года (44,5 месяца). Иногда диагностика затягивалась до 420 месяцев при ЯК и 480 месяцев при БК. Задержка верификации диагноза неизменно приводит к прогрессированию патологического процесса, соответственно растет потребность в госпитализациях и операциях. Также результаты исследования показали, что при БК чаще развивается быстро прогрессирующее течение (до 70% случаев) и отмечается большая частота осложнений в первые 5 лет заболевания (у ¼ пациентов в течение 5 лет после установления диагноза возникала потребность в хирургическом лечении) [1, 4, 8, 9].

Для того чтобы определить, какой ГИБП целесообразен в конкретном случае, рекомендуется учесть следующие факторы: во-первых, особенности течения заболевания — фенотип, течение, тяжесть обострения, наличие сопутствующих аутоиммунных и других заболеваний, в том числе инфекционных, во-вторых, особенности самого ГИБП, а именно: быстрота наступления и ожидаемая устойчивость терапевтического эффекта, удобство введения (например, подкожное или внутримышечное введение), в-третьих, возраст и род деятельности пациента (молодой возраст, учащиеся или работающие люди) [1].

Учитывая наличие показаний к началу терапии ГИБП у данной пациентки, была начата иммунобиологическая терапия и выбран препарат устекинумаб, так как он вводится внутримышечно, демонстрирует в исследованиях высокие эффективность и выживаемость эффекта, низкую иммуногенность [3, 6, 13].

Больной Б. назначены устекинумаб 260 мг внутривенно капельно (инициация), азатиоприн 50 мг 1 т 2 раза, витамин Д3 5 000 МЕ 1 раз постоянно, мальтофер 100 мг 2 раза в день, фолиевая кислота 5 мг 1 раз в день. Через три недели наблюдалась положительная динамика: отсутствовали жалобы, увеличился ИМТ до 17,3 кг/м<sup>2</sup> увеличился гемоглобин до 115 г/л, снижение концентрации С-реактивного белка составило РБ 5 мг/л. Продолжена терапия устекинумабом (45 мг 1 раз в 12 недель) и азатиоприном.

Через два месяца отмечалось снижение фекального кальпротектина (до 15 мкг/г) проведена контрольная колоноскопия, при которой патология на осмотренных участках не обнаружена. Результаты МРТ органов брюшной полости: состояние после правосторонней гемиколэктомии. Инфильтратов нет. Рекомендовано лечение препаратом устекинумаб продолжить в дозе 45 мг 1 раз в 12 недель в сочетании с азатиоприном 50 мг в день.

### Заключение

При ведении пациентов с БК необходимо уже в дебюте заболевания определять факторы неблагоприятного течения заболевания и показания к назначению ГИБП. При наличии показаний выбор ГИБП проводится индивидуально в зависимости от возраста, фенотипа, активности, осложнений, наличия сопутствующей патологии. При правильно подобранной схеме лечения наблюдается достижение клинической и эндоскопической ремиссии согласно стратегии «лечение до достижения цели». Это способствует уменьшению числа осложнений и оперативных вмешательств.

### Литература

1. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов / Д. И. Абдулганиева, А. Л. Бакулев, Е. А. Белоусова [и др.] // Современная ревматология. 2020. Т. 14, № 3. URL: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-7-18>. Текст: электронный.
2. Язвенный колит: клинические рекомендации // Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России». 2020. Текст непосредственный.
3. Click B., Regueiro M. Managing Risks with Biologics. *Inflammatory Bowel Disease*. 2019; 1: 1–11.
4. Fiorino G. et al. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. *J Crohns Colitis*. 2017; 11, 3: 274–280.
5. Gomollón F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease. 2016; 1: *Diagnosis and Medical Management. ECCOJC*. 2017; 11, 1: 3–25.
6. Hanauer S. et al. IM-UNITI: 3 Year Efficacy, Safety and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 14: 23–32.
7. Lamb C. A. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68, 3: 106.
8. Lichtenstein G. R. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2018; 113, 4: 481–517.
9. Peyrin-Biroulet L. Why Should We Define and Target Early Crohn's Disease? *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011; 7, 5: 324–326.
10. Peyrin-Biroulet L. et al. Development of the Paris Definition of Early Crohn's Disease for Disease-Modification Trials: Results of an International Expert Opinion Process. *American Journal of Gastroenterology*. 2012; 107, 12:1770–1776.
11. Shergill A. K., Terdiman J. P. Controversies in the treatment of Crohn's disease: The case for an accelerated step-up treatment approach. *WJG*. 2008; 14, 17: 2670.
12. Torres J. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 14, 1: 4–22.
13. Varu A. et al. Treatment sequence network meta-analysis in Crohn's disease: a methodological case study. *Current Medical Research and Opinion*. 2019; 35, 5: 733–756.

Статья поступила в редакцию 25.01.2024; одобрена после рецензирования 01.02.2024; принята к публикации 20.02.2024.

EXPERIENCE OF TREATING CROHN'S DISEASE  
USING GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS

*Tatyana E. Spasova*

Cand. Sci. (Medicine), A/Prof.,

Head of Department for Outpatient Therapy

and Preventive Medicine with a Course in Public Health Service

Dorzhi Banzarov Buryat State University

36a Oktyabrskaya St., 670002 Ulan-Ude, Russia

tspasova@inbox.ru

*Abstract.* The article presents the strategy of “treating Crohn's disease to achieve the goal” and the algorithm for prescribing a genetically engineered biological agent (GEBA). We have described a clinical case of GEBA’s successful use in a patient with severe Crohn's disease. Achievement of complete clinical remission during ustekinumab therapy is demonstrated.

*Keywords:* Crohn's disease, treatment strategy, genetically engineered biological agents, ustekinumab.

*For citation*

Spasova T. E. Experience of Treating Crohn's Disease Using Genetically Engineered Biological Agents. *Bulletin of Buryat State University. Medicine and Pharmacy.* 2024; 1: 47–52 (In Russ.).

*The article was submitted 25.01.2024; approved after reviewing 01.02.2024; accepted for publication 20.02.2024.*