

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022
УДК 616-053.2

Радыгина Т.В.¹, Илларионов А.С.², Петричук С.В.¹, Купцова Д.Г.¹, Курбатова О.В.¹, Фисенко А.П.¹,
Потапов А.С.^{1,2}, Семикина Е.Л.^{1,2}, Анушенко А.О.¹

Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Введение. Ингибиторы провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО) — искусственно синтезированные молекулы, способные ингибировать активность ФНО и тем самым влиять на симптомы ряда заболеваний. Способность ингибировать ФНО имеют моноклональные антитела, такие как инфликсимаб и адалимумаб, а также гибридные белки, например, этанерцепт. Показана эффективность применения блокаторов ФНО у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Однако 20–40% больных ВЗК не отвечают на индукционную терапию, а у 10–30% пациентов наблюдается потеря эффекта к 1 году терапии.

Цель работы: определить информативность терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для оптимизации лечения блокаторами ФНО инфликсимабом (IFX) и адалимумабом (ADA) у детей с ВЗК.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 140 больных ВЗК в возрасте 3,4–18,0 лет. Их них 74 ребёнка получали лечение IFX; 66 — ADA. Остаточный уровень IFX и ADA в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Результаты. Уровни IFX менее 3 мкг/мл были выявлены в 64% случаев, ADA менее 5 мкг/мл — в 46%. Остаточные концентрации IFX и ADA в крови больных в состоянии ремиссии существенно превышали их уровни в крови детей при обострении ВЗК. Выявлена значимая обратная зависимость между остаточным уровнем IFX ($r = -0,68$, $p = 0,000$) и ADA ($r = -0,31$, $p = 0,000$) и числом дней после введения препаратов. Антитела к IFX были обнаружены у 27,3% больных с обострением, и у 5,8% в ремиссии ($p < 0,001$). Антитела к ADA у детей с ВЗК обнаружены у 4 пациентов с низкой концентрацией препарата ($2,57 \pm 0,45$ мкг/мл) в сыворотке крови в состоянии обострения. Установлено, что у больных на анти-ФНО-терапии при эмпирическом подборе дозы остаточный уровень ниже, чем у детей, которым коррекция дозы проводилась с учётом остаточной концентрации препаратов.

Заключение. Использование ТЛМ блокаторов ФНО в сочетании с определением антител к препаратам позволяет существенно увеличить эффективность терапии детей с ВЗК.

Ключевые слова: дети; воспалительные заболевания кишечника; инфликсимаб; адалимумаб; ингибиторы ФНО; остаточный уровень

Для цитирования: Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Петричук С.В., Купцова Д.Г., Курбатова О.В., Фисенко А.П., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Анушенко А.О. Использование лекарственного мониторинга инфликсимаба и адалимумаба для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(5): 313–320. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320>

Для корреспонденции: Радыгина Татьяна Вячеславовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинко-диагностической лаб. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, tvradigina@mail.ru

Участие авторов: Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Петричук С.В., Потапов А.С. — концепция и дизайн исследования; Радыгина Т.В., Илларионов А.С., Купцова Д.Г., Семикина Е.Л., Анушенко А.О., Курбатова О.В. — сбор и обработка материала; Радыгина Т.В. — написание текста; Потапов А.С., Фисенко А.П. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минздрава России, № АААА-А19-119013090093-2.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Поступила 16.09.2022
Принята к печати 20.09.2022
Опубликована 31.10.2022

Tatiana V. Radygina¹, Alexey S. Illarionov², Svetlana V. Petrichuk¹, Darya G. Kuptsova¹, Olga V. Kurbatova¹,
Andrey P. Fisenko¹, Alexander S. Potapov^{1,2}, Elena L. Semikina¹, Anton O. Anushenko¹

The use of drug monitoring of infliximab and adalimumab to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. The effectiveness of the use of TNF inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) has been shown. 20–40% of patients are known to fail to respond to received therapy, and 10–30% of patients experience a loss of effect by the year of therapy. **Objective** is to evaluate the information content of therapeutic drug monitoring (TDM) for effective treatment with TNF blockers (infliximab — IFX, adalimumab — ADA) in IBD children.

Materials and methods. There were examined seventy four children on IFX therapy including 66 children on ADA therapy. The age of the children ranged from 3.4 to 18 years. Residual levels of IFX and ADA were determined using a lateral flow immunoassay. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0, SPSS 16 software. Differences between groups were assessed using the nonparametric Mann–Whitney U test.

Results. IFX levels (less than 3 µg/ml) were detected in 64% of cases, ADA (less than 5 µg/ml) in 21% of cases. The residual level of IFX and ADA in remission significantly exceeded the level of drugs in groups of children in exacerbation. An inverse relationship was observed between the residual level of IFX ($r = -0.68, p = 0.000$) and ADA ($r = -0.31, p = 0.000$) and the number of days after drug administration. Anti-IFX antibodies were found in 27.3% in the exacerbation group and in 5.8% in remission ($p < 0.001$). Antibodies to ADA in children with IBD were found in 4 patients with a low concentration of the drug (2.57 ± 0.45 µg/ml) in the serum in a state of exacerbation. In patients on anti-TNF therapy, empirical dose selection revealed a residual level lower than in children in whom dose adjustment was carried out taking into account the residual concentration of drugs.

Conclusion. The use of TDM TNF blockers in combination with the determination of antibodies to drugs can significantly increase the effectiveness of therapy in IBD children.

Keywords: children; IBD; infliximab; adalimumab; TNF inhibitors

For citation: Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Kurbatova O.V., Fisenko A.P., Potapov A.S., Semikina E.L., Anushenko A.O. The use of drug monitoring of infliximab and adalimumab to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(5): 313–320. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-5-313-320>

For correspondence: Tatiana V. Radygina, MD, PhD., Senior Researcher, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, tvradygina@mail.ru

Contribution: Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V. — research concept and design of the study; Radygina T.V., Illarionov A.S., Petrichuk S.V., Kuptsova D.G., Potapov A.S., Anushenko A.O., Kurbatova O.V. — collection and processing of material; Radygina T.V. — text writing; Potapov A.S., Fisenko A.P. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local ethics committee. The patients' parents gave written voluntary informed consent to participate in the study.

Information about the authors:

Radygina T.V., <https://orcid.org/0000-0003-4704-6885>
Illarionov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4070-8874>
Petrichuk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-0896-6996>
Kuptsova D.G., <https://orcid.org/0000-0001-7771-3314>
Kurbatova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-9213-5281>
Fisenko A.P., <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>
Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>
Anushenko A.O., <https://orcid.org/0000-0002-1549-2728>

Acknowledgment. The study was carried out on state assignment of the Ministry of Health of Russia, number AAA-A-19-119013090093-2.

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

Received: September 16, 2022

Accepted: September 20, 2022

Published: October 31, 2022

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) относятся к иммунопатологическим заболеваниям с хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта [1]. К ВЗК относят болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит [2, 3]. Распространённость ВЗК в России увеличилась практически в 3 раза с 2014 по 2020 г.: с 6 случаев до 17 на 100 тыс. населения [4]. Дебют заболевания в 20–30% случаев прихо-

дится на детский возраст [5]. Считается, что ВЗК возникает при сочетании нескольких неблагоприятных факторов, включающих генетическую предрасположенность, нарушения микробиоты кишечника и иммунной системы, неблагоприятные воздействия факторов окружающей среды [6]. Основным дефектом иммунной системы, приводящим к клиническим проявлениям ВЗК, являются нарушения распознавания бактериальных паттернов дендритными клетками и запуск провоспалительных реакций, приводящих, в частности, к избыточной продукции провоспалительного фактора некроза опухоли (ФНО) [6].

В 1998 г. впервые для лечения взрослых пациентов с ВЗК был применён инфликсимаб (IFX) — химерное моноклональное антитело против ФНО. В России IFX разрешён к применению у детей с ВЗК с 2006 г. Адалimumаб (ADA) — гуманизированное моноклональное антитело против ФНО — используется с 2012 г. для лечения детей с БК, с 2021 г. — детей с ЯК. Терапия ингибиторами ФНО показана для детей старше 6 лет при среднетяжёлом и тяжёлом течении ВЗК, при неадекватном ответе на традиционную терапию и/или её непереносимости, а также при противопоказаниях к ней (при ЯК применение ADA разрешено с 5 лет) [7, 8]. В некоторых случаях возможно назначение ингибиторов ФНО детям младше 6 лет.

Разработаны международные и российские рекомендации по использованию блокаторов ФНО у детей с ВЗК [8–10]. IFX рекомендовано назначать в дозе 5 мг/кг (индукционный курс — 0, 2 и 6-я недели с последующим введением по 5 мг/кг каждые 8 нед в качестве поддерживающей терапии) для лечения как БК, так и ЯК. ADA рекомендовано назначать по схеме: индукционная доза на 0 и 2-й неделях 160 мг и 80 мг при массе тела ≥ 40 кг или 80 мг и 40 мг при массе тела < 40 кг, далее поддерживающая терапия по 40 мг 1 раз в 2 нед. Ретроспективное когортное исследование у взрослых пациентов с БК не выявило различий в достижении клинического ответа на лечение через 1 и 2 года наблюдения у пациентов, получавших IFX и ADA [7]. В то же время у детей с ЯК рекомендовано назначать IFX в качестве препарата первой линии биологической терапии. ADA же рекомендовано применять у пациентов с потерей ответа на IFX или с его непереносимостью [11].

Несмотря на доказанную эффективность ингибиторов ФНО, необходимо отметить, что 20–40% пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, не отвечали на индукционную терапию, а у 10–30% пациентов наблюдалась потеря эффекта к году терапии блокаторами ФНО [12, 13]. В связи с этим актуальным является поиск предикторных маркеров эффективности лечения для своевременной коррекции терапии детей с ВЗК.

В последние годы активно используется терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) ингибиторов ФНО. Использование ТЛМ блокаторов ФНО у взрослых пациентов с ВЗК улучшает клинические результаты, в том числе отдалённые [14–16]. Адекватный терапевтический уровень блокаторов ФНО у взрослых пациентов с ВЗК, полученный во время индукционного курса, коррелирует с эффективностью к году терапии [17, 18].

Ранее нами установлено, что при сопоставлении данных определения остаточного уровня IFX и ADA в сыворотке крови у детей с ВЗК выявлена тесная значимая корреляция между определением твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA) (методом накопления — 80 тестов) и экспресс-тестами (индивидуально для одного пациента) [19, 20]. Использование экспресс-тестов позволяет существенно ускорить получение результатов определения остаточного уровня препаратов. До сих пор ведутся споры о сроках и стратегиях проведения ТЛМ. ТЛМ блокаторов ФНО рекомендуется проводить перед очередной плановой инфузией препарата для оценки ответа на анти-ФНО-терапию, а также для определения необходимости увеличения дозы или перехода на другой биологический препарат [21].

У пациентов с ВЗК лечение блокаторами ФНО может привести к иммуногенности и образованию антилекарственных антител [22, 23]. Известно, что они связаны со снижением вплоть до неопределяемого уровня препарата в сыворотке крови и, как следствие, с обострением заболевания, в том числе с отсутствием заживления слизистой оболочки кишечника и прогрессированием ВЗК у взрослых [24]. Работы по анализу остаточного уровня блокаторов ФНО у детей активно проводятся с использованием разных технологий [25–30]. В связи с этим **целью** нашей работы явилось определение информативности ТЛМ для оптимизации лечения блокаторами ФНО (IFX, ADA) у детей с ВЗК.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 140 больных ВЗК. Лечение IFX получали 74 ребёнка (38 пациентов с ЯК и 36 — с БК); лечение ADA — 66 детей (31 больной с ЯК и 35 — с БК). Для всех пациентов, получавших лечение IFX и ADA, до 6 лет было получено информированное добровольное согласие родителей и детей старше 14 лет при использовании диагностики off-label. Все исследования были одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Возраст (медиана) детей, получавших IFX, на момент обследования с БК составил 14,8 [5,0; 18,0] года, с ЯК — 11,1 [3,4; 18,0]. Длительность терапии при БК составила 66,1 [21; 125] нед, при ЯК — 51,7 [17; 111,1]. Индукционный курс IFX проводили по стандартной схеме, в дозе 5 мг/кг на инфузию, поддерживающая терапия выполнялась со стандартным 8-недельным или сокращённым до 6 нед интервалом в дозе 5–10 мг/кг на введение. Комбинированную терапию с азатиоприном (AZA) получали 82% пациентов.

Возраст детей, получавших ADA на момент обследования, для детей с БК составил 15,7 [13; 16,9] года, с ЯК — 13,9 [11,2; 15,5]. Длительность терапии ADA у детей с БК составила 52,6 [27; 158,9] нед, с ЯК — 56,8 [23,4; 108,4]. Среди пациентов, получавших ADA, 31% с БК и 51% с ЯК имели массу тела < 40 кг. Комбинированную терапию ADA с AZA получали 38% пациентов. До начала терапии ADA 36% пациентов получали IFX, из них 19% были переведены на терапию ADA из-за непереносимости IFX, а остальные — из-за неэффективности IFX. Индукционный курс проводился по схеме 160 или 80 мг ADA на 1-е введение у пациентов с массой тела выше и ниже 40 кг соответственно, 80 мг и 40 мг — на 2-е введение через 2 нед после 1-го. В ходе поддерживающего курса терапия выполнялась в дозе 40 мг на введение со стандартным интервалом 2 нед или сокращённым — 1 раз в неделю.

Клиническую активность заболевания при БК оценивали с помощью педиатрического индекса активности БК (Pediatric Crohn's Disease Activity Index — PCDAI), а при ЯК — педиатрического индекса активности ЯК (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index — PUCAI). У наблюдаемых детей индекс PUCAI находился в пределах от 0 до 50, а индекс PCDAI — от 0 до 65. Значения индексов менее 10 баллов соответствовали клинической ремиссии. В состоянии ремиссии на терапии IFX был 31 пациент, на терапии ADA — 34 пациента, в обострении на терапии IFX — 43 пациента, в обострении на терапии ADA — 32 пациента.

Всем детям был проведен анализ остаточного уровня IFX и ADA после индукционного курса и через год после начала терапии с помощью экспресс-тестов «Quantum Blue Infliximab» и «Quantum Blue Adalimumab» («Buhlmann»). Терапевтическими значениями остаточного уровня поддерживающего курса для указанных аналитических тест-систем являются диапазоны 3–7 мкг/мл для IFX и 5–12 мкг/мл для ADA. Мониторинг остаточного уровня названных блокаторов ФНО у детей осуществлялся проактивно (перед очередной инфузией в указанные сроки) или реактивно (в период обострения заболевания).

Уровень антител к препаратам в сыворотке крови по окончании индукционного курса терапии, в динамике через 1 год терапии и более 1 года терапии определяли твердофазным иммуноферментным анализом с использованием наборов «Shikari Quantitative Determination of Antibodies to Infliximab» и «Shikari Qualitative Antibodies to Adalimumab» («Matriks Biotech»).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы «Statistica v. 10.0» («StatSoft Inc.»). Значимость различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ диагностической и прогностической значимости показателей, а также уровня пороговых значений выполняли с помощью ROC-анализа с использованием программы «SPSS 16».

Результаты

Анализ остаточного уровня IFX и ADA после индукционного курса

Остаточный уровень IFX по окончании индукционного курса у детей с БК составил 4,73 [1,28; 7,0] мкг/мл, у детей с ЯК — 2,01 [1,0; 9,39] мкг/мл, при этом существенных различий между пациентами с БК и ЯК не выявлено ($p < 0,526$). У детей с БК остаточный уровень ADA составил 14,9 [5,7; 15,2] мкг/мл, у детей с ЯК — 12,7 [4,7; 19] мкг/мл, при этом различий также не выявлено.

Определение остаточного уровня IFX и ADA в период поддерживающего курса

Субтерапевтические уровни IFX (менее 3 мкг/мл) выявлены у 64% пациентов, а для больных на лечении ADA (менее 5 мкг/мл) — у 46%. Во время поддерживающего курса у детей с ВЗК остаточный уровень IFX и ADA в состоянии ремиссии существенно превышал концентрации препаратов у больных в состоянии обострения (табл. 1).

В состоянии обострения низкие остаточные концентрации наблюдались у 77% больных на терапии IFX и у 40% детей на ADA. Частота встречаемости низкого оста-

точного уровня препаратов у пациентов в обострении была существенно выше, чем у больных в состоянии ремиссии, как для IFX (48% пациентов), так и для ADA (3% пациентов). Установлено, что остаточный уровень IFX во время поддерживающего курса у пациентов с БК (3,75 [1,83; 6,08] мкг/мл) значительно ($p = 0,045$) превышал его концентрацию у детей с ЯК (2,36 [0,4; 5,20] мкг/мл). В то же время остаточный уровень ADA во время поддерживающего курса существенно не отличался ($p = 0,678$) у больных с БК и ЯК, составляя, соответственно: 11,2 [5,6; 15,2] и 11,7 [7,1; 15,2] мкг/мл. Установлена обратная зависимость между остаточным уровнем препарата и числом дней после введения во время поддерживающего курса как для IFX, так и для ADA ($r = -0,68$, $p = 0,000$; $r = -0,31$, $p = 0,000$) соответственно (рис. 1).

Анализ уровней антител к блокаторам ФНО

Антитела к IFX были обнаружены в 28% случаях у пациентов с ВЗК, при этом остаточный уровень препарата у этих пациентов был достаточно низким и составил 0,53 [0,25; 2,44] мкг/мл. Антитела к IFX были обнаружены у 18 (27,3%) пациентов с обострением, и у 3 (5,80%) пациентов в ремиссии ($p < 0,001$). Остаточный уровень IFX у больных с АЛА в состоянии ремиссии был выше 7 мкг/мл, в то время как у детей в состоянии обострения — ниже терапевтического уровня (0,39 [0,12; 2,04] мкг/мл). Антитела к ADA у детей с ВЗК были обнаружены только у 4 пациентов с низким остаточным уровнем препарата в состоянии обострения ($2,57 \pm 0,45$ мкг/мл).

Определение «cut-off» остаточной концентрации IFX

ROC-анализ результатов остаточного уровня IFX у пациентов с ВЗК после проведения индукционного курса (перед первой поддерживающей инфузией) показал хорошее качество разделительной модели ($AUC = 0,86$) для состояний обострение–ремиссия, при этом оптимальным «cut-off» является уровень 3 мкг/мл; чувствительность (Sn) — 75%; специфичность (Sp) — 79%. Получено также хорошее качество прогностической модели для достижения клинической ремиссии к году терапии ($AUC = 0,83$) по результатам для остаточного уровня IFX перед первой поддерживающей инфузией. Показатель «cut-off» остаточного уровня IFX на 14-й неделе, ассоциированный с наличием клинической ремиссии через 1 год терапии, составил 4,7 мкг/мл.

В результате ROC-анализа остаточного уровня IFX у пациентов с БК и ЯК в период поддерживающего курса получено хорошее качество разделительной модели для состояний обострение–ремиссия для детей как с БК ($AUC = 0,812$), так и с ЯК ($AUC = 0,851$) (рис. 2).

Таблица 1 / Table 1

Остаточный уровень блокаторов ФНО в период поддерживающего курса у детей с ВЗК
Residual level of TNF blockers during the maintenance course in IBD children

Препарат Preparation	Клиническое обострение, мкг/мл Clinical exacerbation, µg/ml	Клиническая ремиссия, мкг/мл Clinical remission, µg/ml	Уровень значимости различий Confidence level
IFX	0.67 [0.36; 2.54]	3.07 [1.05; 5.78]	0.002
ADA	5.85 [3.39; 9.70]	13.25 [10.3; 15.70]	0.000

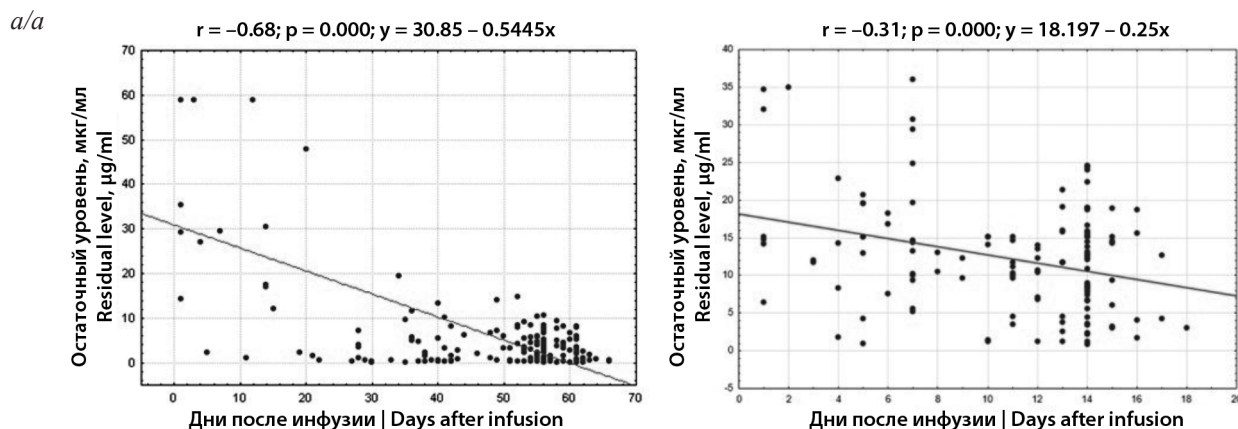


Рис. 1. Зависимость концентрации блокаторов ФНО IFX (а) и ADA (б) в сыворотке крови пациентов с ВЗК от количества дней после введения препаратов.

Fig. 1. Dependence of the concentration of TNF blockers in the blood serum in IBD patients on the days number after drug administration: а — for infliximab; b — for adalimumab.

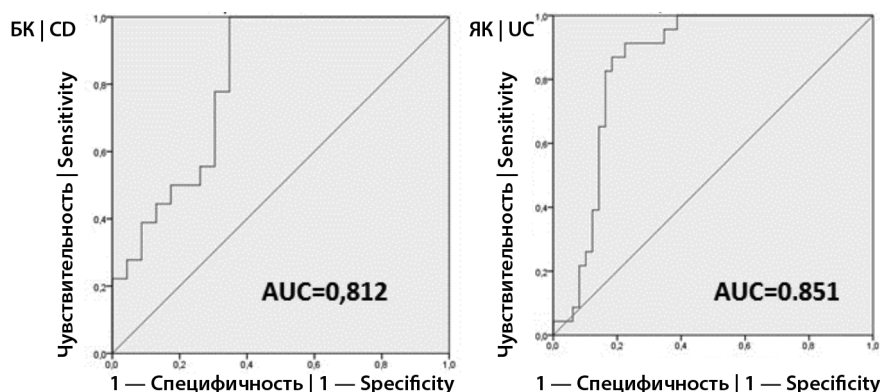


Рис. 2. ROC-кривые остаточного уровня IFX для пациентов с БК и ЯК на поддерживающем курсе для состояний обострение–ремиссия.

Fig. 2. ROC-curves of the residual level of IFX in Chron disease (CD) and Ulcerative colitis (UC) patients on a maintenance course during exacerbations and remissions.

При БК уровень «cut-off» остаточного уровня IFX составил 3,7 мкг/мл (Sn — 72%; Sp — 70%). При уровне ниже 2,8 мкг/мл (Sn — 100%; Sp — 65%) наиболее вероятным является клиническое обострение заболевания, а при уровне выше 4,9 мкг/мл (Sn — 54%; Sp — 83%) можно прогнозировать клиническую ремиссию. При ЯК уровень «cut-off» остаточного уровня IFX при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности составил 3,4 мкг/мл (Sn — 83%; Sp — 82%). Остаточный уровень IFX ниже 2,9 мкг/мл (Sn — 91%; Sp — 78%) соответствует обострению заболевания, а при уровне выше 4,5 мкг/мл (Sn — 65%; Sp — 86%) можно прогнозировать состояние клинической ремиссии.

Определение «cut-off» остаточной концентрации ADA

Для пациентов, находящихся на терапии ADA, оценивали состояние не только клинической, но и эндоскопической ремиссии. При проведении ROC-анализа получено хорошее качество разделительной модели состояний обострение–ремиссия для клинической ремиссии у детей с БК (AUC = 0,890) и ЯК (AUC = 0,845), а также для эндоскопической ремиссии у пациентов с БК (AUC = 0,871) и ЯК (AUC = 0,821). Определение уровней «cut-off» оста-

точной концентрации ADA выявило более высокие значения для достижения эндоскопической ремиссии, чем для клинической ремиссии у детей с БК и ЯК (табл. 2). Кроме того, при ЯК полученные значения превышали уровни показателей при БК. При этом для детей с массой тела < 40 кг уровни «cut-off» для изученных состояний как для БК, так и для ЯК были выше (табл. 2).

Применение ТЛМ IFX для оптимизации терапии у детей с ВЗК

Проактивный ТЛМ IFX после индукционного курса терапии выявил низкий остаточный уровень препарата и отсутствие эффекта у 8 (22,9%) детей, которым была проведена замена на другой биологический препарат. Анализ показателей остаточного уровня у пациентов с ВЗК (74 пациента) на поддерживающей терапии IFX показал, что 40 (54%) пациентам потребовалась коррекция терапии. В 45% случаев причиной коррекции был недостаточный уровень блокатора ФНО в сыворотке. У большинства пациентов увеличение дозы препарата, изменение интервала введения привело к положительному эффекту. В 27,5% случаев потребовалась смена препарата (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

Уровень «cut-off» ADA для различных состояний у детей с БК и ЯК
 Cut-off ADA levels in various conditions in CD and UC children

Состояние, диагноз, масса тела State, diagnosis, body mass	«Cut-off» ADA, мкг/мл µg/ml	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
БК CD			
Клиническая ремиссия у детей с массой тела: Clinical remission in children weighing:			
≥40 кг kg	8.1	100	76
< 40 кг kg	13.1	86	75
Эндоскопическая ремиссия у детей с массой тела: Endoscopic remission in children with body mass:			
≥40 кг kg	10.5	100	67
< 40 кг kg	14.2	75	71
ЯК UC			
Клиническая ремиссия у детей с массой тела: Clinical remission in children weighing:			
≥40 кг kg	11.1	75	71
< 40 кг kg	11.8	86	80
Эндоскопическая ремиссия у детей с массой тела: Endoscopic remission in children with body mass:			
≥40 кг kg	11.9	83	69
< 40 кг kg	13.1	100	100

Таблица 3 / Table 3

Коррекция терапии у пациентов с ВЗК, находящихся на IFX, во время поддерживающего курса
 Adjustment of therapy in IBD patients on IFX during maintenance

Причина коррекции Reason for correction	Число больных Number of patients	Коррекция Correction
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень IFX при отсутствии антител к IFX) No remission (low residual IFX level in the absence of anti-IFX antibodies)	4 (10%)	Сокращён интервал введения IFX Shortened IFX injection interval
	3 (7.5%)	Эскалация дозы IFX Escalation of IFX dose
	5 (12.5%)	Эскалация дозы IFX и сокращение интервала введения препарата Escalation of IFX dose and shortening the dosing interval
	6 (15%)	Эскалация дозы IFX и сокращение интервала без эффекта с последующим «переключением» на другой биологический препарат Escalation of IFX dose and reduction of the interval without effect, followed by «switching» to another biologic preparation
Отсутствие ремиссии (нормальный остаточный уровень IFX) No remission (normal residual IFX)	3 (7.5%)	Добавлены глюкокортикостероиды и/или AZA Added glucocorticosteroids and/or AZA
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень IFX и наличие антител к IFX) No remission (low residual IFX and presence of anti-IFX antibodies)	4 (10%)	Эскалация дозы IFX с положительным эффектом Escalation of IFX dose with positive effect
	5 (12.5%)	Эскалация дозы IFX без эффекта с последующим «переключением» на другой биологический препарат Escalation of IFX dose without effect followed by «switching» to another biologic
Ремиссия (высокий остаточный уровень IFX) Remission (high residual IFX level)	2 (5%)	Расширение интервала введения IFX и/или снижение дозы препарата Extension of the interval of IFX administration and/or dose reduction of the drug

У 16 больных, получавших IFX, ТЛМ проводился реактивно (при обострении заболевания): 12 (75%) пациентам потребовалась смена терапии в связи с неэффективностью, а у 4 (31%) больных была проведена коррекция дозы IFX с последующей ремиссией. Проактивный мониторинг во время поддерживающего курса проводился 50 детям на IFX. При этом неэффективность

терапии была выявлена у 14 (58%) пациентов, а у 10 (42%) достигнута и сохранялась ремиссия на фоне лечения IFX. У пациентов на терапии IFX при эмпирическом подборе дозы определён более низкий остаточный уровень по сравнению с детьми, у которых коррекция дозы проводилась с учётом остаточной концентрации (1,9 [0; 3,4] и 3,1 [0,4; 5,8]; $p = 0,033$).

Таблица 4 | Table 4

Коррекция терапии у пациентов с ВЗК, находящихся на ADA, во время поддерживающего курса
Adjustment of therapy in IBD patients on ADA during maintenance course

Причина коррекции Reason for correction	Количество пациентов Number of patients	Коррекция Correction
Отсутствие ремиссии (нормальный остаточный уровень ADA) No remission (normal residual ADA level)	3 (13,6%)	Добавлены глюкокортикостероиды и/или AZA Added glucocorticosteroids and/or AZA
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень ADA) при отсутствии антител к ADA No remission (low residual ADA level in the absence of anti-ADA antibodies)	10 (45,5%)	Сокращение интервала введения ADA с достижением терапевтического уровня препарата и состояния ремиссии Reducing the interval of ADA administration to achieve the therapeutic level of the drug and the state of remission
	3 (13,6%)	«Переключение» на другой биологический препарат “Switching” to another biologic preparation
Отсутствие ремиссии (низкий остаточный уровень ADA) и наличие антител к ADA No remission (low residual ADA level and presence of anti-ADA antibodies)	4 (18,2%)	«Переключение» на другой биологический препарат “Switching” to another biologic preparation
Ремиссия (высокий остаточный уровень ADA) Remission (high residual ADA level)	2 (9,1%)	Расширение интервала введения ADA или снижение дозы ADA Extension of ADA interval or dose reduction of ADA

Применение ТЛМ ADA для оптимизации терапии у детей с ВЗК

У 22 (30%) детей, получавших ADA, потребовалась коррекция лечения на основании ТЛМ (табл. 4).

У 9 обследованных детей, получавших ADA, ТЛМ проводился реактивно. Из них 7 (78%) пациентам потребовалось «переключение» на другой биологический препарат в связи с неэффективностью и только у 2 (22%) пациентов после эскалации дозы ADA удалось достичь ремиссии. Проактивный мониторинг был проведен 65 пациентам. При этом неэффективность терапии отмечалась у 6 (46%) детей, а у 7 (54%) пациентов достигнута стойкая ремиссия на фоне лечения ADA. У пациентов на терапии ADA при эмпирическом подборе дозы выявлен более низкий остаточный уровень по сравнению с детьми, у которых коррекция дозы проводилась с учетом остаточной концентрации (4,1 [3,1; 15,0] и 13,6 [7,6; 15,27] мкг/мл; $p = 0,031$).

Обсуждение

С позиций персонализированной медицины схемы лечения больных должны подбираться индивидуально для достижения оптимального эффекта и во избежание системного неспецифического токсического эффекта препарата. ТЛМ является удобным инструментом в педиатрической практике для оптимизации терапии блокаторами ФНО. В нашей работе установлено, что остаточные уровни IFX и ADA в сыворотке крови больных с ВЗК в состоянии ремиссии существенно превышали остаточные концентрации блокаторов ФНО в состоянии обострения. Выявленная тесная обратная зависимость между остаточным уровнем препаратов (IFX, ADA) и числом дней после введения лекарства во время поддерживающего курса обосновывает необходимость сокращения сроков. А выявленная зависимость между остаточным уровнем и эффектом терапии определяет необходимость проведения ТЛМ перед очередной инфузией. Очевидно, что остаточные уровни IFX и ADA определяют терапевтическую стратегию, в частности, коррекцию дозы препаратов и интервалы введения ингибиторов ФНО у детей с ВЗК.

Установленные нами уровни пороговых значений концентраций остаточных уровней IFX и ADA для прогнозирования состояний обострение–ремиссия у детей с ВЗК были выше заявленных производителем границ терапевтического коридора и согласуются с европейскими рекомендациями [29–31]. Для достижения состояния ремиссии остаточный уровень IFX для пациентов с БК должен составлять не менее 4,9 мкг/мл, для ЯК — 4,5 мкг/мл. Для детей, получающих ADA, остаточный уровень препарата зависит от массы тела. Необходимо отметить, что для достижения эндоскопической ремиссии требуются большие дозы ADA, чем при клинической ремиссии. Нужно также подчеркнуть, что детям с массой тела < 40 кг требуются большие дозы по сравнению с детьми с массой тела ≥ 40 кг.

Антитела к IFX были выявлены у 28% обследованных пациентов. Наличие антител к IFX на фоне низкого остаточного уровня у детей с ВЗК потребовало переключения терапии на другой биологический препарат. При сравнении продукции антител на IFX и ADA отмечено, что детей с антителами к ADA было в 4 раза меньше, что свидетельствует о меньшей иммуногенности и, вероятно, связано с молекулярной структурой препарата.

Таким образом, использование как проактивного, так и реактивного ТЛМ блокаторов ФНО в сочетании с определением антител к этим препаратам позволяет существенно увеличить эффективность терапии детей с ВЗК, снизить частоту обострений и улучшить качество жизни больных.

Литература

(п.п. 2; 3; 5–8; 11–18; 21–31 см. References)

- Горелов А.В., Каннер Е.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии. *Медицинский совет*. 2018; 2: 140–5. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-140-145>
- Организация медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника в РФ в 2015–2021 гг: информационный материал рабочей группы Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2021; (4): 9–15
- Клинические рекомендации. Язвенный колит. М.; 2021.

10. Клинические рекомендации. Болезнь Крона. М.; 2020.
19. Илларионов А.С., Потапов А.С., Петричук С.В., Фисенко А.П., Радыгина Т.В., Купцова Д.Г. и др. Значение мониторинга уровня инфликсимаба и антител к нему в сыворотке крови для оптимизации терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16(2): 14–21. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21>
20. Илларионов А.С., Радыгина Т.В., Потапов А.С., Фисенко А.П., Купцова Д.Г., Петричук С.В. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг адалимумаба при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2021; 19(3): 14–25. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-14-25>
1. Gorelov A.V., Kanner E.V. Inflammatory bowel diseases in children: peculiarities of the disease course and therapy. *Meditsinskiy sovet*. 2018; (2): 140–5. (In Russian) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-140-145>
2. Marciel V., Levy E., Amre D., Bitton A., Sant'Anna A., Szilagy A., et al. A Cross-Sectional Study on Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease: Is There a Difference Based on Pediatric or Adult Age Grouping? *Inflammatory bowel diseases*. 2019; 25(8): 1428–41. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy4033>
3. Wilson D.C., Russell R.K. Overview of paediatric IBD. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2017; 6(26): 344–8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.002>
4. Healthcare for patients with inflammatory bowel disease in Russian Federation in 2015–2021: information from the Healthcare Expert Advisory Board of the Social Policy Committee of the Federation Council. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2021; (4): 9–15. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/medtech2021430419>
5. Oliveira S.B., Monteiro I.M. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ*. 2017; (357): j2083.
6. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016; 13(1): 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
7. Kestens C., van Oijen M., Mulder C., van Bodegraven A., Dijkstra G., de Jong, et al. Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2013; 11(7): 826831.
8. van Rhee P., Aloji M., Assa A., Bronsky J., Escher J., Fagerberg U., et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
9. Clinical recommendations. Ulcerative colitis [Klinicheskie rekomendatsii. Yazvennyy kolit]. 2021; 87. (In Russian)
10. Clinical recommendations. Crohn's disease [Klinicheskie rekomendatsii. Bolezнь Krona]. 2020; 115 (In Russian)
11. Turner D., Ruemmele F., Orlanski-Meyer E., Griffiths A., de Carpi J., Bronsky J., et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(2): 257–91.
12. Privitera G., Pugliese D., Rapaccini G., Gasbarrini A., Armuzzi A., Guidi L. Predictors and Early Markers of Response to Biological Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(4): 853. <https://doi.org/10.3390/jcm10040853>
13. Lopetuso L., Gerardi V., Papa V., Papa V., et al. Can we predict the efficacy of anti-TNF agents? *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18: 1973.
14. Ungar B., Levy I., Yavne Y., Yavzori M., Picard O., Fudim E., et al. Optimizing anti-TNF- α therapy: serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(4): 550–557.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.025>
15. Joosse M., Samsom J., van der Woude C., Escher J., van Gelder T. The role of therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor alpha agents in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(9): 2214–21. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000420>
16. Carman N., Mack D.R. & Benchimol E.I. Therapeutic drug monitoring in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018; 20: article18. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0623-z>
17. Turner D., Ruemmele F., Orlanski-Meyer E., Griffiths A., de Carpi J., Bronsky J., et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(2): 292–310. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002036>
18. Ungar B., Mazor Y., Weissshof R., Yanai H., Ron Y., Goren I., et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016; 43: 1293–9. <https://doi.org/10.1111/apt.13631>
19. Illarionov A.S., Potapov A.S., Petrichuk S.V., Fisenko A.P., Radygina T.V., Kuptsova D.G., et al. The importance of monitoring the level of infliximab and antibodies to it in the blood serum to optimize the treatment of inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2021; 16(2): 14–21. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-14-21>
20. Illarionov A.S., Radygina T.V., Potapov A.S., Fisenko A.P., Kuptsova D.G., Petrichuk S.V., et al. Therapeutic drug monitoring of adalimumab in inflammatory bowel diseases in children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2021; 19(3): 14–25. (In Russian). <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-3-14-25>
21. van Rhee P., Aloji M., Assa A., Bronsky J., Escher J., Fagerberg U., et al. The medical management of paediatric crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2020. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
22. Carman N., Mack D.R., Benchimol E.I. Therapeutic drug monitoring in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Apr 5; 20(5):18. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0623-z>
23. Seow C., Newman A., Irwin S., Steinhart A., Silverberg M., Greenberg G. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010; 59: 49–54. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.183095>
24. Zitomersky N.L., Atkinson B.J., Fournier K. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD. *Inflamm. Bowel Dis*. 2015; 21(2): 307–14. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000284>
25. Singh N., Dubinsky M.C. Therapeutic drug monitoring in children and young adults with inflammatory bowel disease: a practical approach. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015; 11(1): 48–55.
26. Kolho K.L. Therapeutic drug monitoring and outcome of infliximab therapy in pediatric onset inflammatory bowel disease. *Front Pediatr*. 2021; 8: 623689. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.623689>
27. Kapoor A and Crowley E. Advances in therapeutic drug monitoring in biologic therapies for pediatric inflammatory bowel disease. *Front. Pediatr*. 2021; 9: 661536. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.661536>
28. Chavannes M., Gervais F., Verreault A., Deslandres C., Jantchou P. Assessment of the use of therapeutic drug monitoring of Adalimumab during maintenance therapy in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 11: 255–6. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx002.477>
29. Matar M., Shamir R., Turner D., Broide E., Weiss B., Ledder O., et al. Combination therapy of adalimumab with an immunomodulator is not more effective than adalimumab monotherapy in children with Crohn's disease: a post hoc analysis of the PAILO randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(11): 1627–35. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz294>
30. Matar M., Shamir R., Lev-Zion R., Broide E., Weiss B., Ledder O., et al. The effect of adalimumab treatment on linear growth in children with Crohn disease: A Post-hoc analysis of the PAILO randomized control trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(2): 237–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002728>

Сведения об авторах:

Илларионов Алексей Сергеевич, аспирант каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), sky.world2018@yandex.ru; **Петричук Светлана Валентиновна**, доктор биол. наук, проф., пл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», cito@list.ru; **Купцова Дарья Геннадьевна**, врач-клинической лаб. диагностики, мл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», dg.kuptsova@gmail.com; **Курбатова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинко-диагностической лаб. диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, putintseva@mail.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, director@nczd.ru; **Потапов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), rotarov@nczd.ru; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, руководитель лабораторного отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), semikinaelena@yandex.ru; **Анушенко Антон Олегович**, врач гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Anoushenko@gmail.com