

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФЛИКСИМАБА У ДЕТЕЙ С ВЗК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЦИТОКИНОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТА

© 2019 г. Т. В. Радыгина^{1*}, А. С. Илларионов¹, Д. Г. Герасимова¹,
А. О. Анушенко¹, Ю. А. Комах², А. С. Потапов¹, С. В. Петричук¹,
А. П. Фисенко¹

*E-mail: Radygina.TV@nczd.ru

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

²ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова»
Минздрава РФ, Москва, Россия

Поступила: 10.07.2019. Принята: 14.08.2019

В работе проведена оценка циркулирующих в крови провоспалительных и воспалительных цитокинов и получен уровень cut-off для TNF, IL-22, IL-23, IL-27, INF γ между группами детей в обострении и ремиссии на фоне лечения инфликсимабом. Показано достоверное снижение остаточного уровня препарата в сыворотке крови у детей в обострении по сравнению с группой детей в ремиссии как для ЯК, так и для БК. Выявлено, что чем меньше возраст ребенка, тем быстрее образуются антитела к инфликсимабу. Уровень TNF, остаточный уровень инфликсимаба, а также уровень антител к инфликсимабу могут служить предикторами неотвечаемости и потери эффекта от терапии блокаторами TNF.

Ключевые слова: инфликсимаб, остаточный уровень инфликсимаба, блокаторы фактора некроза опухоли, болезнь Крона, язвенный колит

DOI: 10.31857/S102872210007080-3

Адрес: 119991 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр 1, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии. Радыгина Татьяна Вячеславовна. Тел./факс: 8(499)1341398, 89104218854 (моб.).
E-mail: Radygina.TV@nczd.ru

Авторы:

Радыгина Т. В., к.м.н., ст.н.с., и.о. заведующего лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия;

Илларионов А. С., аспирант гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия;

Герасимова Д. Г., ординатор 2 года Лабораторного отдела, лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия;

Анушенко А. О., врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия;

Комах Ю. А., к.м.н., заведующий лабораторией трансплантологии и клеточной биологии Центра фундаментальных и

прикладных медико-биологических проблем ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Потапов А. С., д.м.н., гл. н. сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия;

Петричук С. В., д.б.н., гл. н. сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия;

Фисенко А. П., д.м.н., директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», Минздрава РФ, Москва, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Блокаторы фактора некроза опухоли являются основой современной терапии воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) тяжелой и средней степени тяжести у детей. Известно, что к году терапии у 50% детей наблюдается потеря эффекта от инфликсимаба (INF). Выяв-

ление предикторов неотвечаемости и потери эффекта поможет вовремя скорректировать терапию и предотвратить неэффективность INF. По разным данным, уровень остаточного инфликсимаба (Q-IFX) варьирует от 3 до 7 мкг/мл и коррелирует с состоянием клинической и эндоскопической ремиссией [1, 2]. Мониторинг Q-IFX позволяет уменьшить риск потери эффекта от терапии, а также снизить вероятность образования антител к INF.

Цель исследования. Оценить информативность различных маркеров, включающих остаточный уровень инфликсимаба, антител к нему и циркулирующих цитокинов в прогнозе эффективности биологической терапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное обследование 87 детей с ВЗК в возрасте 4–18 лет на фоне терапии INF – 31 пациент с язвенным колитом (ЯК) и 44 пациента с болезнью Крона (БК). Клиническая активность оценивалась с помощью индексов PUCAI (ЯК) и индекса PCDA (БК). Образцы крови были взяты через 8 недель после последней инфузии INF. Остаточный уровень IFX и антитела к IFX (АТИ) оценивали иммуноферментным методом с помощью наборов MATRIKSBIOTEK (Турция) в сыворотке крови. Уровень цитокинов измеряли мультиплексным анализом, используя HumanTh17 MagneticBeadPanel (Merck, США). Статистическую обработку проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с БК и с ЯК были разделены на 2 группы. 1 группу составили дети со стойким положительным эффектом на фоне INF (ремиссия), 2 группу составили дети в обострении. Анализ уровня цитокинов выявил достоверные отличия между группами по уровню следующих провоспалительных цитокинов: IL-22, IL-23, IL-27, INF γ , TNF. Проведенный ROC анализ показал хорошее качество разделительной модели для TNF с уровнем cut-off 13,4 pg/ml (AUC=0,843; Se 77%, Sp 79%) для БК и ЯК. У детей в обострении наблюдалось достоверное снижение Q-IFX в сыворотке крови по сравнению с группой де-

тей в ремиссии для ЯК ($p=0,0007$) и для БК ($p=0,0004$). Медианы по группам для БК и ЯК составили следующие значения: в 1 группе детей с БК Med=0,53 [0,22 + 1,8] мкг/мл, во 2 группе Med=3,75 [2,44 + 6,44] мкг/мл; в 1 группе детей с ЯК Med=0,45 [0,28 + 1,79], во 2 группе Med=3,9 [1,48 + 6,0]. В группах детей в обострении как для БК, так и для ЯК наблюдалось достоверное увеличение активности воспалительного процесса по индексам PUCAI и PCDA ($p=0,001$). В результате ROC-анализа были получены уровни cut-off для пациентов с БК и ЯК, которые составили 2,21 мкг/мл для БК и 2,55 мкг/мл для ЯК. Антитела к IFX были выявлены всего в 17% случаев. И хотелось бы отметить, что чем меньше был возраст ребенка, тем быстрее образовывались АТИ ($r=0,58$).

Потерю эффекта от терапии блокаторами TNF и обострение ВЗК можно ожидать при снижении Q-IFX в сыворотке крови у детей с ЯК ниже 2,55 мкг/мл, а у детей с БК – ниже 2,21 мкг/мл. Своевременное мониторирование остаточного уровня инфликсимаба в крови пред инфузией позволит провести коррекцию дозы и кратности введения препарата и сможет снизить риск потери эффекта от терапии. В качестве маркера потери эффекта от IFX может также выступать уровень TNF > 13,4 pg/ml. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в частности TNF, коррелирует с более низким остаточным уровнем IFX и потерей эффекта от терапии. Дети младшего возраста требуют динамического контроля остаточного уровня IFX и антител для назначения своевременной корригирующей терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ungar B., Levy I., Yavne Y., Yavzori M., Picard O., Fudim E., Loebstein R., Chowers Y., Eliakim R., Kopylov U., Ben-Horin S. 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;14:550–7.
2. Hanauer S.B., Wagner C.L., Bala M., Mayer L., Travers S., Diamond R.H., Olson A., Bao W., Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody response to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542–53. treatment in Crohn's disease.

**THE EFFECTIVENESS OF INFLIXIMAB IN CHILDREN WITH IBD,
DEPENDING ON THE LEVEL OF CIRCULATING CYTOKINES
AND THE CONCENTRATION OF THE DRUG**

© 2019 T.V. Radygina^{1*}, A. S. Illarionov¹, D. G. Gerasimova¹, A. O. Anushenko¹,
Y. A. Komakh², A. S. Potapov¹, S. V. Petrichuk¹, A. P. Fisenko¹

*E-mail: Radygina.TV@nczd.ru

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

Received: 10.07.2019. **Accepted:** 14.08.2019

In this study, we assessed the blood circulating proinflammatory and inflammatory cytokines and obtained the cut-off level for TNF, IL-22, IL-23, IL-27 between groups of children in exacerbation and remission during treatment with infliximab. There was a significant decrease in serum IFN in children in exacerbation compared with the group of children in remission for both UC and CD. It was found that the younger the age of the child, the faster the antibodies to infliximab were formed. The level of TNF in the blood, the residual level of infliximab, as well as the level of antibodies to infliximab can serve as predictors of non-response and loss of effect from therapy with TNF blockers.

Key words: infliximab, residual infliximab level, tumor necrosis factor blockers, Crohn's disease, ulcerative colitis

Authors:

Radygina T. V., ✉ Ph.D. (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia. **E-mail:** Radygina.TV@nczd.ru;

Illarionov A. S., PhD student of the Gastroenterological department with hepatological group. National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

Gerasimova D. S., intern of the Laboratory of Experimental Immunology and Virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

Anushenko A. O., pediatrician of the Gastroenterological department with hepatological group, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

Komakh Y. A., PhD, Head of the Transplantology and Cellular Biology Laboratory, S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Autonomous Institution, Moscow, Russia;

Petrichuk S. V., PhD, MD (Biology), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Experimental Immunology and Virology. National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

Fisenko A. P., Head of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia.