

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

### ДЛИТЕЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ У ПАЦИЕНТА С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ ПОСЛЕ ИНДУКЦИОННОГО КУРСА ИНФЛИКСИМАБА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Чашкова Е.Ю.<sup>1,2</sup>,  
Пак Е.В.<sup>2</sup>,  
Шедоева Л.Р.<sup>1,2</sup>,  
Герасименко А.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы» (123182, г. Москва, ул. Пехотная, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Чашкова Елена Юрьевна,  
e-mail: elenachash1027@yandex.ru

#### РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) имеют тенденцию к возрастанию частоты и распространённости во всём мире и приводят к значительному снижению качества жизни при осложнённом течении. Внутривенное введение глюкокортикостероидных гормонов при остром тяжёлом язвенном колите оказывается эффективным в 60–70 % случаев. Терапия «спасения» для пациентов с зависимостью или рефрактерностью к глюкокортикостероидам позволяет избежать оперативного вмешательства (колэктомии или колпроктэктомии) и улучшить долгосрочные результаты лечения. Несмотря на доказанную эффективность инфликсимаба, ограничением к применению моноклональных антител являются нежелательные реакции на введение препаратов генно-инженерно-биологической терапии (ГИБТ) – как хорошо известные и изученные, так и редко встречающиеся.

**Цель исследования.** Провести анализ случая крайне редкой и парадоксальной некурабельной гиперергической реакции, возникшей на фоне генно-инженерно-биологической терапии блокаторами фактора некроза опухоли альфа у пациента, страдающего язвенным колитом.

**Материалы и методы.** Проведён поиск в базах данных медицинской литературы PubMed, Embase, Scopus и Medline до 1 ноября 2022 г. по следующим ключевым словам: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis (UC), anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), infliximab, fever, adverse events. В научной электронной библиотеке eLIBRARY выполнен поиск русскоязычных публикаций по аналогичным запросам на русском языке. Проведён анализ медицинской документации пациента с 06.03.2013 до настоящего времени; пациент подписал информированное согласие на публикацию и обсуждение представленных данных.

**Заключение.** Широкое применение ГИБТ в курации аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний приводит к накоплению как положительного, так и отрицательного опыта клиницистов в реальной клинической практике. Официально описанные нежелательные явления при назначении любого препарата предполагают и варианты их предупреждения и лечения. Нетипичные проявления или казуистические случаи необходимо систематизировать для проведения дальнейших фундаментальных патофизиологических исследований.

**Ключевые слова:** язвенный колит, острая тяжёлая атака, гипертермия, инфликсимаб, нежелательные побочные эффекты

Статья поступила: 07.11.2022

Статья принята: 13.12.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

**Для цитирования:** Чашкова Е.Ю., Пак Е.В., Шедоева Л.Р., Герасименко А.Н. Длительная гипертермия у пациента с язвенным колитом после индукционного курса инфликсимаба (случай из практики). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 45-50. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.5

## PROTRACTED FEVER AFTER INFlixIMAB INDUCTION THERAPY IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS (CLINICAL CASE)

Chashkova E.Yu. <sup>1,2</sup>,  
Pak E.V. <sup>2</sup>,  
Shedoeva L.R. <sup>1,2</sup>,  
Gerasimenko A.N. <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery  
and Traumatology  
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003,  
Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital  
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049,  
Russian Federation)

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 52  
(Pekhotnaya str. 3, Moscow 123182,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Elena Yu. Chashkova**,  
e-mail: elenachash1027@yandex.ru

### ABSTRACT

*Inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease) tend to increase in frequency and prevalence worldwide and lead to a significant reduction in quality of life with a complicated course. Intravenous administration of corticosteroids in acute severe ulcerative colitis is effective in 60–70 % of cases. Rescue therapy for patients with steroid-refractory and steroid-dependence attacks is effective for reducing colectomy or coloproctectomy and improves long-term treatment outcomes. Despite the proven efficacy of infliximab, limitations to the use of monoclonal antibodies are adverse reactions to the administration of genetically engineered biologic therapy (GEBT), both well-known and studied, and rare.*

**The aim of the study.** *To analyze a case of an extremely rare and paradoxical incurable hyperergic reaction that occurred after using genetically engineered biological therapy with tumor necrosis factor alpha blockers in a patient suffering from ulcerative colitis.*

**Materials and methods.** *We carried out the search in the PubMed, Embase, Scopus and Medline databases until November 1, 2022 using the following keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis (UC), anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNFα), infliximab, fever, adverse events. In the scientific electronic library eLIBRARY, a search was made for Russian-language publications using similar queries in Russian. We analyzed the patient's medical records from 03.06.2013 up to the present day; the patient signed an informed consent for the publication and discussion of the presented data.*

**Conclusion.** *The widespread use of GEBT in the treatment of autoimmune and autoinflammatory diseases leads to the accumulation of both positive and negative experience of clinicians in real clinical practice. The officially described adverse events in the appointment of any drug suggest options for their prevention and treatment. Atypical manifestations or casuistic cases must be systematized for further fundamental pathophysiological studies.*

**Key words:** *ulcerative colitis, acute severe ulcerative colitis, hypotermia, infliximab, adverse side effects*

Received: 07.11.2022  
Accepted: 13.12.2022  
Published: 29.12.2022

**For citation:** Chashkova E.Yu., Pak E.V., Shedoeva L.R., Gerasimenko A.N. Protracted fever after infliximab induction therapy in a patient with ulcerative colitis (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 45-50. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.5

## ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое воспалительное иммунное заболевание с необходимостью пожизненного лечения. Тяжёлая атака ЯК, требующая госпитализации с высоким риском оперативного лечения, встречается в 15–30 % случаев на протяжении жизни пациента или в дебюте заболевания [1–4]. В таких случаях пациенты получают обязательную терапию внутривенными глюкокортикостероидами из расчёта 1–2 мг преднизолона на кг массы тела. Назначение инфликсимаба при рефрактерности к стандартной базисной терапии позволяет избежать колэктомии в 80 % случаев в течение 12 месяцев и в 67 % случаев – в течение 36 месяцев [5]; по данным Е.М. Song и соавт. – в 86,5 % случаев в течение 12 месяцев и в 79,4 % случаев в течение 10 лет [6].

Инфликсимаб – химерное моноклональное антитело к человеческому фактору некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ), назначается при иммуноопосредованных заболеваниях (болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, бляшечный псориаз). Это первый биологический препарат в мире, одобренный и зарегистрированный для лечения воспалительных заболеваний кишечника в 1998 г. [7]; в описанных нежелательных явлениях, в том числе в post-hoc анализе, не зафиксировано длительной гипертермии у пациентов, получающих инфликсимаб [8].

Индукция ремиссии (три внутривенных введения инфликсимаба в сроки 0–2–6 недель) позволяет оценить эффективность лечения и возможность проведения дальнейшей длительной поддерживающей терапии в режиме каждые 8 недель [2, 9, 10].

В доступной литературе мы нашли два случая длительной гипертермии на фоне индукционного курса инфликсимаба. S. Tassiopoulos и соавт. (2005) представили случай 65-летней пациентки, страдающей ревматоидным артритом с 14-летнего возраста [11]. В анамнезе – лечение кортикостероидами и метотрексатом. В связи с развитием серьёзных побочных эффектов на фоне приёма этих препаратов пациентке начат индукционный курс инфликсимаба в дозе 3 мг/кг. Через 3 недели после второй инфузии у пациентки в течение 17 дней наблюдали температуру 39,5–41,5 °С. Антибактериальная терапия в течение 4 дней оказалась неэффективной; также гипертермия сохранялась и после приёма жаропонижающих средств в течение 13 последующих дней. Пациентка обследована в стационарных условиях, возможные причины лихорадки не выявлены. Терапия инфликсимабом отменена. После нормализации температуры в последующий период наблюдения в течение 5 месяцев состояние пациентки расценивали как удовлетворительное, без каких-либо проявлений активности ревматоидного артрита или других заболеваний.

Второй случай длительной гипертермии описали J. Katz и соавт. (2012) у 61-летней женщины с пятнадцатилетним анамнезом язвенного колита [12]. В связи с развитием гормонозависимости пациентке был начат курс ин-

фликсимаба в дозе 5 мг/кг с положительным эффектом. После второй инфузии препарата, через 9 дней, у пациентки поднялась температура тела до 39 °С. Проведённое комплексное обследование не выявило каких-либо инфекционных или воспалительных процессов; сохранялась умеренная эндоскопическая активность язвенного колита, без клинических проявлений. Пациентку беспокоили выраженная слабость, озноб, проливные ночные поты; по данным лабораторных исследований выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ). В связи с продолжением некупируемой лихорадки в течение 25 дней пациентке выполнили колэктомию.

Представляем собственный клинический случай.

*Пациент С.*, 1991 года рождения, заболел в декабре 2012 г. Появился жидкий стул до 8–10 раз/сутки, в том числе и ночью; многократные тенезмы с выделением слизи и крови. Госпитализирован в инфекционную больницу, где диагноз острой кишечной инфекции был исключён; проведено симптоматическое лечение. Выписан с положительной динамикой по общему самочувствию, однако кишечная симптоматика сохранялась до марта 2013 г. Пациент принимал пробиотики и отвары трав. 06.03.2013 пациента по экстренным показаниям госпитализировали в отделение колопроктологии с кишечным кровотечением; эндоскопическая активность – 3 балла по Schroeder. С учётом анамнеза, данных инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: язвенный колит, впервые выявленный, левостороннее поражение, острая тяжёлая атака, осложнённая кишечным кровотечением.

На фоне проведённой консервативной терапии (инфузионно-корректирующая, внутривенное введение преднизолона в дозе 2 мг/кг; местное введение микроклизм с месалазином 4 г/сут. и гидрокортизоном 125 мг/сут.) получен положительный эффект; пациент выписан в удовлетворительном состоянии, с положительной динамикой по эндоскопической картине (минимальная активность – 1 балл по Schroeder); лабораторные показатели нормализовались; кал оформленный, без патологических примесей, опорожнение 1 раз в сутки. Назначена поддерживающая терапия: азатиоприн 150 мг/сут., месалазин таблетированный 3 г/сут., суспензии ректальные месалазина 4 г/сут. Пациент переведён на пероральный приём преднизолона с отменной по 5 мг в неделю.

При снижении дозы таблетированного преднизолона до 15 мг/сут пациент отмечал ухудшение самочувствия, учащение дефекаций до 5 раз/сут., появление слизи и крови в жидких каловых массах. С учётом анамнеза болезни и формирования гормонозависимости 30.04.2013 начата антицитокиновая терапия препаратом инфликсимаб в дозе 5 мг/кг – 400 мг. Проведён индукционный курс (3 инфузии инфликсимаба) с хорошим эффектом, достигнута клиничко-лабораторная и эндоскопическая ремиссия (0 баллов по Schroeder). 25.06.2013, через 2 недели после завершения индукционного курса инфликсимаба (3 инфузии), на фоне полного благополучия произошёл резкий подъём температуры до 39,8 °С.

Жаропонижающие средства оказались неэффективны. Пациент госпитализирован в отделение колопроктологии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница». С 26.06.2013 по 15.07.2013 – гипертермия 39,2–41,8 °С, ночные проливные поты, озноб, потеря веса на 10 кг; температура до нормальных и субфебрильных цифр не снижалась, несмотря на проведение внутривенной инфузионной, антибактериальной и противовоспалительной терапии. В анализах крови: лейкомоидная реакция нейтрофильного типа, СРБ – 51,2 мг/л, СОЭ – 76 мм/ч. Азатиоприн и месалазин отменены, ситуацию на тот момент расценивали как побочное действие препаратов.

11.07.2013 отмечено разжижение каловых масс и примесь крови; стул – 2–3 раза в сутки. Проведены лабораторные исследования крови, мочи, кала, трепанобиоптата и костномозгового пунктата: исключены гемобластозы, гепатиты, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, не выявлены вирусы Эпштейна – Барр, цитомегаловирусная, норовирусная и ротавирусная инфекции, иерсиниоз; получены отрицательные результаты анализов онкомаркеров, аутоиммунного блота, LE-клеток; выполнены посева крови на стерильность (отрицательно). Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, головного мозга – органической патологии не выявлено. На МСКТ органов брюшной полости выявлены признаки колита, забрюшинная лимфоаденопатия; 2 парааортальных лимфоузла слева на 2 см ниже почечных сосудов увеличены до 3,5 × 3,0 см; ограниченное минимальное скопление жидкости в области малого таза. Наблюдалась отрицательная динамика по общему состоянию: выраженная астенизация, обильные ночные поты со сменой простыней, дискомфорт в животе, температурное плато в течение суток 39,8 ± 0,5 °С с кратковременным снижением до 38,7 °С при введении антипиретиков. Периферические лимфоузлы размерами до 1,0 см по всем группам. На илеоколоноскопии выявлено распространение зоны поражения толстой кишки до тотального колита с высокой эндоскопической активностью (3 балла по Schroeder). Пациенту по жизненным показаниям 16.07.2013 выполнена лапароскопическая колпроктэктомия с илеостомой по Бруку. Патоморфологическое исследование макропрепарата подтвердило диагноз язвенного колита. Также выявлены реактивная гиперплазия параколярных лимфоузлов, выраженная реактивная гиперплазия лимфоидных фолликулов подслизистой оболочки толстой кишки.

В течение 14 дней после операции отмечались периодические подъёмы температуры до субфебрильных и фебрильных цифр. В дальнейшем, в течение 9,5 лет наблюдения, подобных эпизодов лихорадки не наблюдалось. В настоящее время пациент полностью социально адаптирован: женился, у него родился ребёнок, работает, качество жизни расценивает как хорошее; анализы крови – в пределах нормальных значений. Проходит ежегодное обследование в рамках диспансеризации; аутоиммунных и других заболеваний до настоящего времени не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известен ряд побочных эффектов инфликсимаба: инфузионные и аллергические реакции, развитие оппортунистических инфекций, неврологические и кожные проявления, повышение риска развития лимфом, развитие аутоиммунных заболеваний [13, 14]. Сопутствующая иммуносупрессивная терапия снижает выработку антител и риск инфузионных реакций [9]. В представленных клинических наблюдениях все пациенты страдали воспалительными аутоиммунными заболеваниями, получали базисную поддерживающую терапию (метотрексат, азатиоприн). У всех троих пациентов в индукционный период развилась неконтролируемая длительная гипертермия. Необходимо отметить, что ревматоидный артрит, язвенный колит никогда не протекают с подобного рода лихорадкой. В настоящее время нет возможности объяснить патогенез развития подобной гиперергической реакции. У пациентов с язвенным колитом в представленных наблюдениях выполнена колэктомия. Причём гипертермия в описанных двух случаях в зарубежной литературе возникла после второй инфузии инфликсимаба и не была связана с активностью основного заболевания. В нашем случае активность заболевания возникла на фоне уже возникшей лихорадки; более того, в очень короткий период времени произошло распространение протяжённости поражения от левостороннего до тотального колита.

Возможно, есть смысл рассмотреть подобную ситуацию по аналогии с гиперметаболической реакцией, приводящей к злокачественной гипертермии, на одновременное применение деполяризующего миорелаксанта и галогеновых ингаляционных анестетиков. Однако известно, что предрасположенность в этом случае наследуется по аутосомно-рецессивному типу с вариабельной пенетрантностью и известен конкретный триггер [15, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, необходимы дальнейшие фундаментальные исследования как фармакогенетики моноклональных антител, развития парадоксальных реакций на их введение, так и этиопатогенеза язвенного колита и других иммуноопосредованных заболеваний.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963; 4(4): 299-315. doi: 10.1136/gut.4.4.299
2. Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, Fornaro F, Salerno A, Giovino D, et al. Surgical and medical treatment in patients

with acute severe ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2015; 16(10): 558-567. doi: 10.1111/1751-2980.12278

3. Ramakrishna BS, Choudhuri G, Kochhar R. Natural history of first episode of acute severe colitis. *Trop Gastroenterol*. 2014; 35(Suppl 1): S9-S11. doi: 10.7869/tg.176

4. Ачкасов С.И., Шапина М.В., Веселов В.В., Варданян А.В., Мингазов А.Ф., Пономаренко А.А. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом. *Колонпроктология*. 2020; 19(3): 37-48. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48

5. Duijvis N, ten Hove A, Ponsioen C, van den Brink G, Te Velde A, D'Haens G, et al. Lower long-term colectomy rates with IFX than with CsA treatment in moderate to severe UC. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S53-S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.080

6. Song EM, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(Suppl 1): S182. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.294

7. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor a real-world outcomes in biologic-naive inflammatory bowel disease patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(10): 1694-1706. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab058

8. *Highlights of prescribing information. Infliximab for injection, for intravenous use. Initial U.S. approval*. 1998. URL: <https://www.accessdata.fda.gov> [date of access: 25.10.2022].

9. Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int*. 2011; 31(3): 327-337. doi: 10.1007/s00296-009-1292-x

10. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128(7): 1805-1811. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003

11. Tassiopoulos S, Benopoulou O, Mytilineou E, Andreopoulos A, Vaiopoulos G. Late onset of long-lasting fever as a sole complication of treatment with anti-TNFalpha. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(1): 122-123.

12. Katz J, Frank M. Prolonged fever after Infliximab infusion. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3(3): 34-35. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i3.34

13. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126(1): 19-31. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.047

14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462-2476. doi: 10.1056/NEJMoa050516

15. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015; 115(4): 531-539. doi: 10.1093/bja/aev225

16. Yu H, Tan L, Teng Y, Xu Z, Xiao K, Yin J, et al. The First National Remote Emergency System for Malignant Hyperthermia (MH-NRES) in China: Protocol for the design, development, and evaluation of a WeChat applet. *JMIR Res Protoc*. 2022; 11(6): e37084. doi: 10.2196/37084

## REFERENCES

1. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. 1963; 4(4): 299-315. doi: 10.1136/gut.4.4.299

2. Fornaro R, Caratto M, Barbruni G, Fornaro F, Salerno A, Giovinazzo D, et al. Surgical and medical treatment in patients with acute severe ulcerative colitis. *J Dig Dis*. 2015; 16(10): 558-567. doi: 10.1111/1751-2980.12278

3. Ramakrishna BS, Choudhuri G, Kochhar R. Natural history of first episode of acute severe colitis. *Trop Gastroenterol*. 2014; 35(Suppl 1): S9-S11. doi: 10.7869/tg.176

4. Achkasov SI, Shapina MV, Veselov VV, Vardanyan AV, Mingazov AF, Ponomarenko AA. Predictors of colectomy in patients with «extremely severe» ulcerative colitis. *Kolonproktologia*. 2020; 19(3): 37-48. (In Russ.). doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-3-37-48

5. Duijvis N, ten Hove A, Ponsioen C, van den Brink G, Te Velde A, D'Haens G, et al. Lower long-term colectomy rates with IFX than with CsA treatment in moderate to severe UC. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S53-S54. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju027.080

6. Song EM, Lee SH, Chang K, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Long-term outcomes of cyclosporine A and infliximab treatment for the management of steroid-refractory acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(Suppl 1): S182. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx180.294

7. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor a real-world outcomes in biologic-naive inflammatory bowel disease patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(10): 1694-1706. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab058

8. *Highlights of prescribing information. Infliximab for injection, for intravenous use. Initial U.S. approval*. 1998. URL: <https://www.accessdata.fda.gov> [date of access: 25.10.2022].

9. Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int*. 2011; 31(3): 327-337. doi: 10.1007/s00296-009-1292-x

10. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128(7): 1805-1811. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.003

11. Tassiopoulos S, Benopoulou O, Mytilineou E, Andreopoulos A, Vaiopoulos G. Late onset of long-lasting fever as a sole complication of treatment with anti-TNFalpha. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(1): 122-123.

12. Katz J, Frank M. Prolonged fever after Infliximab infusion. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2012; 3(3): 34-35. doi: 10.4292/wjgpt.v3.i3.34

13. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126(1): 19-31. doi: 10.1053/j.gastro.2003.10.047

14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462-2476. doi: 10.1056/NEJMoa050516

15. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth*. 2015; 115(4): 531-539. doi: 10.1093/bja/aev225

16. Yu H, Tan L, Teng Y, Xu Z, Xiao K, Yin J, et al. The First National Remote Emergency System for Malignant Hyperthermia (MH-NRES) in China: Protocol for the design, development, and evaluation of a WeChat applet. *JMIR Res Protoc.* 2022; 11(6): e37084. doi: 10.2196/37084

#### Сведения об авторах

**Чашкова Елена Юрьевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-колопроктолог, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Пак Евгений Владиславович** – врач-колопроктолог, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»; e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>

**Шедоева Людмила Руслановна** – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-колопроктолог, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница»; e-mail: cristal608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6525-3522>

**Герасименко Анастасия Николаевна** – врач-ревматолог, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы»; e-mail: gerasimenko.a.1995@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8942-8297>

#### Information about the authors

**Elena Yu. Chashkova** – Cand. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital; e-mail: elenachash1027@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7953-6523>

**Evgeny V. Pak** – Coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: pakev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6633-7971>

**Lyudmila R. Shedoeva** – Junior Research Officer at the Research Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Coloproctologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: cristal608@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6525-3522>

**Anastasia N. Gerasimenko** – Rheumatologist, City Clinical Hospital No. 52, e-mail: gerasimenko.a.1995@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8942-8297>