

УДК 616-006.441.04-085.277.3.06

Иммуносупрессоры в современных подходах к терапии воспалительных заболеваний кишечника

О.Б. Щукина¹, А.Г. Харитонов¹, А.М. Харитидис², Т.Э. Иващенко³,
Ю.А. Насыхова³, Т.В. Габрусская⁴, А.Ю. Барановский¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

³ Городская клиническая больница № 31, Городской центр диагностики и лечения ВЗК

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Immunosuppressants in modern approaches to treatment of inflammatory bowel diseases

O.B. Schukina¹, A.G. Kharitonov¹, A.M. Kharitidis², T.E. Ivashchenko³,
Yu.A. Nasykhova³, T.V. Gabrusskaya⁴, A.Yu. Baranovsky¹

¹ Mechnikov north-western state medical university, Saint Petersburg

² Ott research institute of obstetrics and gynecology, Russian academy of medical science

³ City hospital N 31, City center of IBD diagnostics and treatment

⁴ Saint Petersburg state pediatric medical university

Цель исследования. Охарактеризовать встречаемость мутаций гена TPMT у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) с миелосупрессией и оценить значение этих мутаций в прогнозе формирования миелосупрессии у этой категории больных, получающих терапию тиопуринами.

Материал и методы. Из общего регистра больных ВЗК были выделены пациенты ($n=21$), у которых в анамнезе наблюдалось развитие миелотоксичности на фоне приема иммуносупрессоров, для определения аллельных вариантов гена TPMT методом полимеразной цепной реакции.

Aim of investigation. To characterize frequency of TPMT gene mutations in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) with myelosuppression and to estimate value of these mutations in prognosis of myelosuppression development in patients receiving thiopurine treatment.

Material and methods. From general register of IBD patients, those with bone marrow toxicity on a background of immunosuppressants in past history ($n=21$) were selected for assessment of TPMT gene allelic variants by polymerase chain reaction.

Results. Only in one patient (4,7%) with Crohn's disease and leukopenia ($3,85 \cdot 10^9/l$) and thrombocytopenia

Щукина Оксана Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург. Контактная информация: burmao@gmail.com; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Schukina Oksana B. — MD, lecturer of chair of gastroenterology and dietology of the Mechnikov north-western state medical university, Saint Petersburg. Contact information: burmao@gmail.com; 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya street, 41.

Харитонов Андрей Геннадьевич — ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Харитидис Александра Михайловна — врач-гастроэнтеролог Городского центра диагностики и лечения ВЗК (ГБОУ СПб «Городская клиническая больница № 31»)

Иващенко Татьяна Эдуардовна — доктор биологических наук, профессор, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

Насыхова Юлия Алмазовна — кандидат биологических наук, Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН

Габруская Татьяна Викторовна — ассистент кафедры поликлинической педиатрии СПб ГПМУ, детский гастроэнтеролог

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Результаты. Лишь у одного пациента (4,7%) с болезнью Крона, с лейкопенией ($3,85 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопенией ($80 \cdot 10^9/\text{л}$), развившимися в отдаленные сроки (61 нед) после начала приема азатиоприна, был выявлен полиморфизм TPMT*3A, характеризующийся точечными мутациями 460 G>A и 719A>G. Во всех остальных случаях (20 больных) был найден аллельный вариант TPMT*1 с нормальной продукцией фермента

Выводы. Отсутствует необходимость исследования генетических мутаций перед назначением тиопуринов, однако применение эффективных методов оценки прогноза развития миелотоксичности остается актуальной проблемой. Требуется тщательный контроль лабораторных показателей миелосупрессии в течение терапии тиопуринами. В случае их непереносимости или возникновения миелотоксичности назначают метотрексат.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, ген TPMT, иммуносупрессоры, тиопурины, метотрексат.

($80 \cdot 10^9/\text{л}$), developed in the remote terms (61 wks) after onset of azathioprin intake, TPMT*3A polymorphism has been revealed, as point mutations 460 G>A and 719A>G. In all other cases (20 patients) allelic variant TPMT*1 with normal enzyme production have been found

Conclusions. There is no need of study for genetic mutations before prescription of thiopurines, however application of effective methods of evaluation of prognosis of bone marrow toxicity development remains an actual issue. Careful control of laboratory parameters of myelosuppression during treatment by thiopurines is required. In case of intolerance or bone marrow toxicity at intake of thiopurines methotrexate should be prescribed.

Key words: inflammatory bowel diseases, TPMT gene, immunosuppressants, thiopurines, methotrexate.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это хронические аутоиммунные заболевания неизвестной этиологии, которые на сегодняшний день считаются медикаментозно неизлечимыми. Существуют определенные показания для назначения иммуносупрессивной терапии для поддержания ремиссии болезни Крона и язвенного колита. Однако повседневная практика использования тиопуринов и метотрексата сопряжена с высоким риском возникновения побочных эффектов, поэтому, помимо тщательного мониторинга, необходимы валидные показатели в оценке прогноза их развития.

ВЗК характеризуются хроническим рецидивирующим течением с поражением либо изолированно толстой кишки (*язвенный колит* — ЯК), либо любого из отделов *желудочно-кишечного тракта* — ЖКТ (*болезнь Крона* — БК). Поскольку в настоящее время ВЗК считаются медикаментозно неизлечимыми, основной целью их терапии является достижение глубокой (полной) и стойкой ремиссии. Опубликованные *Европейским обществом по изучению болезни Крона и колита* (ЕССО) обновленные Консенсусы [6, 7], касающиеся диагностики и лечения этих заболеваний, представили новые сведения об эффективности разных групп медикаментов в терапии БК и ЯК. Сложно переоценить роль иммуносупрессивных препаратов в обеспечении адекватной поддерживающей терапии у пациентов с ВЗК, которым требуется более агрессивная стратегия в индукции ремиссии заболевания. Традиционно к иммуносупрессорам относятся тиопурины — *азатиоприн* (АЗА) и его метаболит *6-меркаптопурин* (6-МП) и метотрексат.

Тиопурины используются в лечении ВЗК около 50 лет. Они способны подавлять синтез РНК, кроме того, одним из важных механизмов их иммуномодулирующего действия является индукция апоптоза Т-клеток [34]. Эффект метотрексата связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов, торможением синтеза и репарации ДНК. В результате снижается пролиферация лимфоцитов (прежде всего моноцитов), усиливается их апоптоз, ингибируется хемотаксис нейтрофилов [21].

В связи с медленно развивающимся иммуносупрессивным действием АЗА и 6-МП (максимальный эффект не ранее 3 мес после начала лечения) тиопурины не рекомендуются в качестве препаратов для индукции ремиссии БК и ЯК.

Консенсусом ЕССО определены следующие подходы к *поддерживающей терапии тиопуринами при БК*:

- поддержание медикаментозно индуцированной ремиссии системными стероидами или биологическими препаратами при среднетяжелой и тяжелой БК различной локализации (терминальный илеит, илеоколит, колит, поражение верхних отделов ЖКТ, перианальная БК) [7];

- в случае гормонозависимой или гормонорезистентной БК [7];

- для профилактики послеоперационного рецидива БК [7].

В ходе анализа результатов клинических исследований было показано, что эффективность АЗА и 6-МП в поддержании ремиссии БК варьирует от 64 до 77%, составив в среднем 71% [28]. По данным других авторов, ремиссия БК без стероидов наблюдалась у 87% пациентов [31, 35]. W. Reinisch и соавт. выявлена большая эффектив-

ность АЗА в дозе 2,0–2,5 мг/кг/сут по сравнению с месалазином 4 г/сут в профилактике послеоперационных рецидивов БК (0% и 11% соответственно); с одинаковой частотой в обеих группах обнаружено отсутствие эффекта [29].

Рекомендуемые суточные дозы тиопуринов: АЗА 1,5–2,5 мг/кг, 6-МП 0,75–1,5 мг/кг [7]. По срокам поддерживающей терапии при БК рекомендации отсутствуют. При сохранении стойкой ремиссии (более 4 лет) Консенсус ЕССО предлагает рассмотреть вопрос о прекращении использования тиопуринов, оценив соотношение польза/риск [7]. В то же время в ходе недавнего исследования было показано, что после их отмены рецидив в течение 12 мес наблюдался у 44% пациентов с БК и у 14% – с ЯК, а через 2 года этот показатель составил 60 и 48% соответственно [20]. Предикторами рецидива ЯК у этих больных были тромбоцитоз и лейкоцитоз, предикторы для БК не верифицированы. Повторное лечение тиопуринами было успешным у 7 из 7 (100%) больных ЯК и у 18 из 24 (75%) пациентов с БК.

Эффективность тиопуринов для поддержания ремиссии ЯК в ходе продолжительных когортных наблюдений составила 58%, а для больных, леченных более полугодом – 87% [12].

Для **поддерживающей терапии больных ЯК** в Консенсусе ЕССО выделены следующие показания [6]:

– легкий или среднетяжелый ЯК, если у пациентов отмечаются ранние или частые рецидивы, несмотря на прием адекватных доз препаратов 5-АСК, или регистрируется их непереносимость [*уровень доказательности (УД) 5, степень рекомендаций (СР) D*];

– гормонозависимый ЯК [УД 1а, СР А];

– индукция ремиссии ЯК циклоспорином (или такролимусом) [УД 3, СР С];

– пациентам с ЯК, ответившим на лечение препаратами анти-ФНО, возможно назначение тиопуринов для поддержания ремиссии как в качестве монотерапии [УД 4, СР С], так и в сочетании с препаратами анти-ФНО [УД 1а, СР А];

– у больных с тяжелым ЯК, ответивших на терапию внутривенными стероидами, циклоспорином или инфликсимабом, тиопурины должны быть обсуждены в качестве поддерживающей терапии [УД 2b, СР С].

Рекомендуемые суточные дозы при ЯК: АЗА 2–2,5 мг/кг, 6-МП 1–1,5 мг/кг. Длительность поддерживающей терапии также не определена [6].

Несмотря на ожидаемую пользу от применения тиопуринов при ВЗК, их использование нередко ограничивается высокой частотой побочных эффектов. Нежелательные явления, связанные с приемом АЗА и 6-МП, встречаются в 5–40% случаев [33] и приводят к отмене этих препаратов у 25% больных [13]. Одним из наиболее серьезных побочных эффектов, воз-

никающих при лечении тиопуринами, является миелосупрессия. Она характеризуется развитием лейкопении и/или тромбоцитопении и отмечается в 2–25% [30].

Известно, что индивидуальные вариации в метаболизме лекарственных препаратов имеют большое значение в переносимости тиопуринов [18]. В организме АЗА трансформируется в 6-МП, который далее при участии фермента *тиопуридин-метилтрансферазы* (ТПМТ) превращается в неактивный 6-метилмеркаптопурин и, в меньшей степени, в активные пуриновые метаболиты – 6-тиогуаниновые нуклеотиды [16].

ТПМТ представляет собой цитозольный фермент, который находится в энтероцитах, и его активность определяет вероятность развития побочных эффектов тиопуринов. У пациентов с низкой активностью ТПМТ метаболизм 6-МП происходит с образованием преимущественно 6-тиогуанинов, которые высокотоксичны в отношении костного мозга [15]. Заметная активность ТПМТ, напротив, приводит к недостаточной эффективности АЗА и 6-МП, требует назначения более высоких доз для достижения желаемых результатов лечения. Наблюдаемая при этом высокая концентрация 6-метилмеркаптопурина обуславливает гепатотоксическое действие тиопуринов [5, 9], которое проявляется диспептическими расстройствами, повышением активности аминотрансфераз.

Как известно, активность фермента ТПМТ кодируется одноименным геном, расположенным на коротком плече 6-й хромосомы. Неизменный аллельный вариант гена ТРМТ (который в англоязычной литературе обозначается как wild-type, или ТРМТ*1) встречается в общей популяции с частотой 89% и характеризуется нормальной или повышенной продукцией фермента. Кроме того, существует более 20 аллельных вариантов гена ТРМТ, обусловленных возникновением точечных мутаций, ассоциированных со сниженной активностью кодируемого фермента. У 10% населения встречаются следующие аллельные варианты гена ТРМТ: ТРМТ*2, с заменой гуанина на цитозин в позиции 238 (238G>C), ТРМТ*3А, с заменой гуанина на аденин в позиции 460 и аденина на гуанин в позиции 719 (460G>A и 719A>G), ТРМТ*3С (719A>G). Они характеризуются средней активностью фермента ТПМТ [24]. Редкая мутация, представленная заменой гуанина на аденин в позиции 460 (460G>A), наблюдается лишь в 0,3% случаев и ассоциирована с крайне низкой активностью фермента. Это, в свою очередь, приводит к тому, что 6-МП практически в полном объеме метаболизируется с образованием миелотоксичных 6-тиогуанинов. При этом частота миелосупрессии очень высока.

Несмотря на понимание роли полиморфных вариантов гена ТРМТ в метаболизме тиопуринов, остается открытым вопрос о целесообразно-

сти предварительного генетического обследования пациентов, которым планируется назначение АЗА или 6-МП. Поможет ли такой скрининг выделить группу больных с высоким риском развития миелосупрессии? Существующие данные не позволяют однозначно ответить на этот вопрос. Так, обобщенный отчет IBD AHEAD 2010, посвященный анализу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с ВЗК, показал, что выявление мутаций гена TPMT свидетельствует о высоком риске развития миелосупрессии. В то же время до 73% больных ВЗК с тяжелыми проявлениями миелотоксичности не имеют аллельных мутаций [4]. Не совсем ясно, как скоро следует ожидать миелотоксического действия тиопуринов, и определяются ли эти сроки наличием мутаций гена TPMT. В целом, уровень доказательности исследований, подтверждающих или опровергающих связь генетики с вероятностью развития миелосупрессии при приеме тиопуринов, невысок.

Целью настоящего исследования явилось определение роли гена TPMT в развитии миелосупрессии у больных ВЗК, получающих тиопурины.

Материал и методы исследования

Из общего регистра больных с диагнозами БК и ЯК, которые наблюдаются в Городском центре диагностики и лечения ВЗК (Санкт-Петербург), были выделены пациенты (БК – 19, ЯК – 2), у которых в анамнезе отмечалось развитие лейкопении и/или тромбоцитопении при приеме тиопуринов. У всех находившихся на лечении уточнялись анамнез заболевания, терапия, на фоне которой возникла миелосупрессия (АЗА или 6-МП), учитывался характер миелотоксического эффекта (лейкопения, тромбоцитопения, их сочетание), а также принимались во внимание сроки от начала лечения до появления миелосупрессии. Диагноз лейкопении устанавливался при уровне лейкоцитов в крови менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, а тромбоцитопении – при снижении уровня тромбоцитов ниже $180 \cdot 10^9/\text{л}$. У всех больных были определены аллельные варианты гена TPMT методом полимеразной цепной реакции – анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Для статистической обработки использовался пакет программ «Statistica for Windows», версия 5,0.

Характеристика пациентов с ВЗК

| Заболевание (БК/ЯК) | Абс. число больных (%) |
|----------------------------------|------------------------|
| Локализация БК: | 19 (100) |
| – илеит | 2 (10,52) |
| – илеоколит | 7 (36,84) |
| – колит | 3 (15,79) |
| – верхние отделы ЖКТ + илеит | 2 (10,52) |
| – верхние отделы ЖКТ + илеоколит | 1 (5,29) |
| – перианальная БК + илеоколит | 2 (10,52) |
| – перианальная БК + колит | 2 (10,52) |
| Распространенность ЯК: | 2 (100) |
| – проктит | 0 (0) |
| – левосторонний | 1 (50) |
| – распространенный | 1 (50) |
| Степень тяжести БК: | 19 (100) |
| – легкая | 1 (5,3) |
| – средняя | 5 (26,3) |
| – тяжелая | 13 (68,4) |
| Степень тяжести ЯК: | 2 (100) |
| – легкая | 0 (0) |
| – средняя | 0 (0) |
| – тяжелая | 2 (100) |
| Форма БК: | 19 (100) |
| – воспалительная | 11 (57,9) |
| – стриктурирующая | 6 (31,6) |
| – пенетрирующая | 2 (10,5) |

Результаты исследования

В связи с небольшим числом пациентов с ЯК статистический анализ проводился в общем массиве больных ВЗК ($n=21$). Средний возраст обследуемых составил 30,99 года, соотношение мужчины/женщины – 1/1,1.

Распределение локализации БК и ЯК, а также степень тяжести заболевания представлены в таблице.

После оценки проводимой терапии было выявлено, что у 17 человек исследуемой группы (81%) миелосупрессия развилась на фоне приема АЗА (средняя суточная доза 2,5 мг/кг), в остальных случаях (19%) – во время лечения 6-МП (средняя суточная доза 1,5 мг/кг).

На рис. 1 представлена характеристика миелотоксических осложнений, возникших при терапии тиопуринами: у 17 больных (81%) была обнаружена лейкопения, а у 4 (19%) – сочетание лейкопении с тромбоцитопенией, случаев изолированной тромбоцитопении не отмечено.

Средний уровень лейкоцитов, снижение которого было характерно для всех больных с миелосупрессией, составил $3,01 \cdot 10^9/\text{л}$ и варьировал от 2,4 до $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$. Не выявлено зависимости между уровнем лейкоцитов и дозой тиопуринов, полом и возрастом пациентов. Примечательно, что уменьшение содержания тромбоцитов (от 63 до $178 \cdot 10^9/\text{л}$) отмечено только у пациентов, получавших АЗА в дозе 2,5 мг/кг/сут.

Были проанализированы сроки возникновения миелотоксических эффектов, начиная с момента применения тиопуринов в адекватной суточной дозе до впервые выявленного снижения уровня лейкоцитов и тромбоцитов (рис. 2).

Лишь у 6 из 21 больного (28,8%) миелотоксические реакции отмечались в течение первого месяца

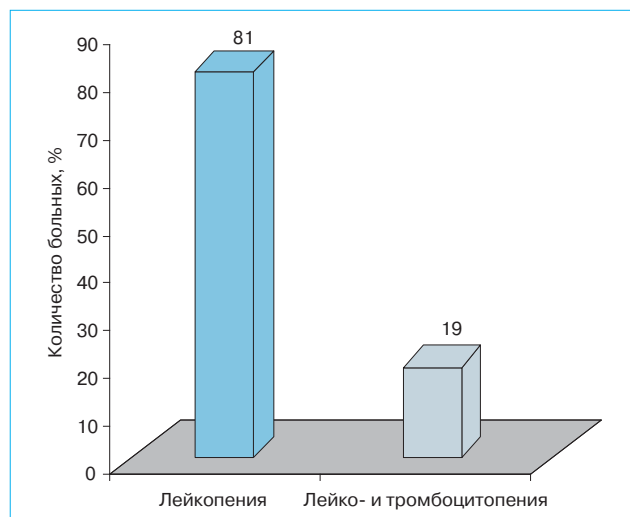


Рис. 1. Характеристика изменений гемограммы у больных ВЗК с миелосупрессией на фоне приема тиопуринов

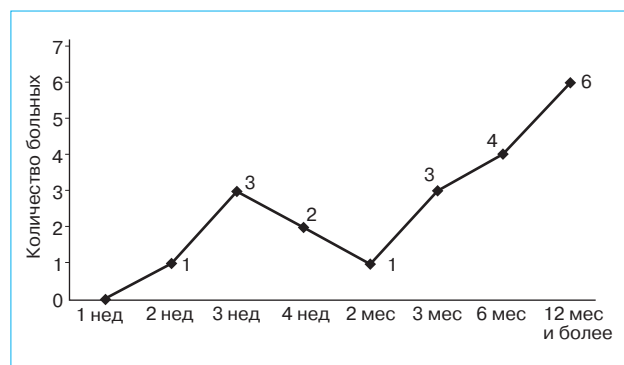


Рис. 2. Сроки возникновения миелотоксичности у больных ВЗК, принимавших тиопурины

ца, у остальных они развивались в более поздние сроки (от 120 до 459 дней).

Мы изучили частоту выявления аллельных вариантов гена TPMT в исследуемой группе. Только у одного пациента (4,7%) с болезнью Крона, лейкопенией ($3,85 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопенией ($80 \cdot 10^9/\text{л}$), развившимися в отдаленные сроки (61-я неделя после начала приема АЗА в дозе 2,5 мг/кг/сут), был выявлен полиморфизм TPMT*3A, характеризующийся точечными мутациями 460 G>A и 719A>G. Во всех остальных случаях (20 больных) был найден аллельный вариант TPMT*1 с нормальной продукцией фермента.

Обсуждение результатов исследования

Возможность прогнозирования развития побочных реакций при терапии больных ВЗК в настоящее время активно изучается. Особое внимание обращается на потенциально токсическое действие тиопуринов в отношении костного мозга. Некоторые авторы предлагают использовать молекулярно-генетическое исследование для ранней диагностики миелотоксических эффектов АЗА и 6-МП, основываясь на результатах работ, в которых показана ассоциация лейко- и/или тромбоцитопении с точечными мутациями гена TPMT [15, 17, 36]. В нашем исследовании полиморфные варианты гена TPMT, снижающие активность соответствующего фермента, были найдены лишь у одного пациента (4,7%) исследуемой группы. Это значение мало отличается от частоты встречаемости аллельных вариантов указанного гена в российской популяции (6,3%) [27]. Более того, в других исследованиях показана столь же низкая частота выявления мутаций гена TPMT у пациентов с лейко- и тромбоцитопенией [1, 10, 37].

Приведенные нами различия, вероятно, обусловлены разнородностью исследуемых популяций, в которых проводился генетический анализ. С другой стороны, высказывается предположение, что ряд других генов (помимо TPMT) могут

принимать участие в метаболизме АЗА и 6-МП и обуславливать их токсический эффект. Так, в недавней работе показана ассоциация гена инозин-трифосфат пирозинфосфатазы (ИТРА) с развитием миелосупрессии при использовании АЗА [36], однако эти данные требуют подтверждения. Таким образом, целесообразность генетического скрининга перед назначением тиопуринов представляется весьма спорной.

Каковы же возможные причины возникновения миелотоксических эффектов тиопуринов у больных ВЗК, не имеющих генетических мутаций?

Исследования *in vitro* показали, что препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) являются неконкурентными ингибиторами фермента ТПМТ и приводят к накоплению потенциально токсичного уровня 6-тиогуанинов в клетке. Кроме того, такие препараты, как аллопуринол, фуросемид и ингибиторы АПФ, также могут быть причиной подавления активности ТПМТ [25, 26].

Учитывая низкую чувствительность генетического метода, представляется необходимой разработка иных подходов к диагностике вероятного миелотоксического действия АЗА и 6-МП. Альтернативным и более точным методом прогнозирования развития токсического эффекта тиопуринов является определение активности фермента ТПМТ в эритроцитах крови путем радиохимического анализа или жидкостной хроматографии [14, 32]. Нормальная или повышенная активность фермента будет соответствовать 13,8–25,1 ЕД/мл, умеренное ее снижение – значениям 5,0–13,7 ЕД/мл, а низкая и очень низкая активность характеризуется уровнем ТПМТ менее 5,0 ЕД/мл. Результаты исследования, однако, могут изменяться в зависимости от ряда факторов – наличия уремии, недавно проведенной гемотрансфузии, влияния некоторых препаратов (например, 5-АСК). В России эта методика пока не доступна.

Большинство авторов сходятся во мнении, что оптимальным методом в оценке безопасности применения тиопуринов является регулярный мониторинг гематологических показателей [4, 15, 32]. Необходимость постоянного наблюдения подтверждается и результатами нашего исследования, которое показало, что миелотоксические эффекты тиопуринов развиваются не только в ближайшее время после начала терапии, но и в отдаленный период (год и более). Рекомендуется контролировать гематологические показатели (клинический анализ крови) еженедельно в течение первого месяца, затем 1 раз в месяц [7].

В случае развития миелотоксичности целесообразно уменьшить дозу препарата на 50% или до ½ дозы с дальнейшим мониторингом гематологических показателей [8, 15, 19]. По мнению авторов, такие меры могут быть эффективны у пациентов с умеренным снижением активности ТПМТ. В то же время у больных с низкой и очень низкой актив-

ностью фермента (менее 5,0 ЕД/мл) потребуется отмена тиопуринов.

С другой стороны, уменьшение дозы тиопуринов нередко приводит к снижению их эффективности в поддержании ремиссии ВЗК и соответственно к решению вопроса о их отмене и назначении иной группы препаратов.

Согласно рекомендациям Консенсусов ЕССО по БК и ЯК [6, 7], в случае непереносимости или неэффективности тиопуринов для поддержания ремиссии может быть использован *метотрексат* (МТ), который в стандартной дозе 25 мг вводят подкожно или внутримышечно 1 раз в неделю. Назначение его внутрь считается менее эффективным и может быть сопряжено с большей частотой возникновения побочных эффектов [22]. По данным исследований А. Dignass и соавт. [6, 7], эффективность МТ в терапии рефрактерной БК составляет 39–51%, а в поддержании ремиссии ЯК и БК 58–70% и 31–47% соответственно. После достижения стойкой ремиссии поддерживающая доза препарата составляет 15 мг в неделю.

Нежелательные явления при применении МТ возникают с частотой 30–54% и обычно характеризуются развитием нарушений со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, рвота), интенсивность которых может быть уменьшена назначением фолиевой кислоты в суточной дозе 15 мг. Лишь в 10–18% случаев нежелательные явления требуют отмены препарата [11].

Более поздние побочные явления, такие как гепато- и панкреатотоксичность (1–13%), миелосупрессия (5–16%), обусловлены кумуляцией препарата и развиваются в отдаленные сроки [2, 3, 7]. В нашей стране зарегистрирован препарат Методжект – метотрексат, который выпускается в предварительно заполненных шприцах с разными дозами (по 7,5, 10, 15, 20 и 25 мг), готовыми к введению подкожно, внутримышечно или внутривенно. Шприцы с методжектом не требуют специальных условий хранения, просты в использовании.

Эффективность МТ в качестве препарата второй линии терапии продемонстрирована в приводимом ниже клиническом случае тяжелой стероидорезистентной БК.

Пациент Б., 1965 года рождения, был госпитализирован в июне 2012 г. в связи с жалобами на жидкий стул с примесью крови, повышение температуры тела к вечеру, резкую слабость. При илеоколоноскопии: слизистая оболочка толстой кишки во всех отделах (более выражено в слепой и поперечной ободочной кишке) неравномерно утолщена, отечна, гиперемирована, с обширными плоскими изъязвлениями полигональной формы, разрыхленная, с повышенной контактной кровоточивостью. Сосудистый рисунок не определяется. Диагноз: болезнь Крона, тяжелая атака. Назначены: преднизолон внутрь 60 мг/сут, меса-

лазин внутрь 4,5 г/сут + ректально свечи 1,5 г/сут. Однако состояние ухудшалось (повышение температуры тела до 38,5 °С, усиление кровавой диареи). На 10-е сутки при фиброколоноскопии отмечена отрицательная динамика: увеличилась площадь изъязвлений, появились линейные язвы-трещины ободочной кишки и анального канала. Заключение: болезнь Крона, колит. В клиническом анализе крови: гемоглобин 94 г/л, эритроциты 3,56 тыс./мкл, гематокрит 29,5%, тромбоциты 534 тыс./мкл, лейкоциты 12,1 тыс./мкл, палочкоядерные лейкоциты 32%, СОЭ 66 мм/ч, С-реактивный белок 46,65 г/л (норма до 10).

Терапия была усилена: преднизолон внутрь 120 мг/сут + внутривенно 180 мг/сут, меронем 3 г/сут, метронидазол 2 г/сут. Отмечался клинико-лабораторный ответ, но клиническая ремиссия не была достигнута. С учетом наличия признаков гормонорезистентности рассмотрен вопрос о назначении инфликсимаба. Далее к высокодозной терапии стероидами (начальная доза метипреда 88 мг/сут при массе тела 120 кг) был добавлен АЗА 50 мг/сут. Продолжался прием месалазина 4,0 г внутрь + 2,0 г ректально + метронидазол. Через 2 нед применения АЗА в дозе 150 мг/сут в контрольном анализе крови выявлены признаки миелотоксичности (лейкоциты 2,52 тыс./мкл, нейтрофилы 1,49 тыс./мкл, эритроциты 3,68 тыс./мкл; гемоглобин 104 г/л; палочкоядерные лейкоциты 21%, СОЭ 34 мм/ч), вследствие чего АЗА был отменен. Показатели через 5 дней: лейкоциты 6,91 тыс./мкл, эритроциты 4,03 тыс./мкл; гемоглобин 113 г/л.

Продолжено снижение дозы метипреда на 1 таблетку (4 мг) в неделю. В связи с сохраняющейся активностью заболевания (на фоне приема метипреда 52 мг/сут), явными признаками стероидорезистентности и формирующейся стероидоза-

висимости терапия была усилена метотрексатом, который вводили подкожно в дозе 25 мг в неделю. Кроме того, назначена фолиевая кислота по 5 мг 3 раза в сутки (исключая день инъекции препарата методжект). Пациент продолжал прием месалазина внутрь 3,0 г/сутки + ректально 2,0 г/сут.

С учетом развившейся миелотоксичности на фоне приема АЗА было проведено исследование гена ТРМТ: мутаций, снижающих активность фермента ТПМТ, не выявлено. На фоне инъекций методжекта 25 мг в неделю дозу метипреда постепенно снижали до полной отмены (курс 5 мес). Наблюдалось улучшение общего самочувствия, стал прибавлять в весе, стул 2 раза в сутки, оформленный, без крови, сохраняются незначительные лабораторные отклонения (С-реактивный белок 2,02 мг/л, норма до 1). После достижения полной клинико-эндоскопической ремиссии планируется назначение поддерживающей дозы метотрексата (методжект) 15 мг в неделю подкожно в течение не менее 2 лет.

Заключение

В случае индукции ремиссии ВЗК более агрессивными препаратами и отсутствия эффекта месалазина в поддержании ремиссии язвенного колита и болезни Крона важное значение имеет своевременное назначение иммуносупрессоров — тиопуринов или метотрексата. Отсутствует необходимость исследования генетических мутаций перед назначением тиопуринов, однако целесообразно применение эффективных методов оценки прогноза развития миелотоксичных реакций. Требуется тщательный контроль лабораторных показателей миелосупрессии в процессе лечения тиопуринами. При их непереносимости или возникновении миелотоксичности назначают метотрексат.

Список литературы

1. *Aberra F.N., Lichtenstein G.R.* Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 307–319.
2. *Ardizzone S., Cassinotti A., Manes G., Porro G.B.* Immunomodulators for all patients with inflammatory bowel disease? // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 3, N 1. — P. 31–42.
3. *Chande N., Abdelgadir I., Gregor J.* The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45, N 7. — P. 599–601.
4. *Colombel J.F., Ferrari N., Debuysere H.* et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118, N 6. — P. 1025–1030.
5. *Cuffari C., Dassopoulos T., Turnbough L.* et al. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 410–417.
6. *Dignass A., Assche G., Lindsay J.O.* et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // *J. Crohn's Colitis.* — 2010. — Vol. 4, N 1. — P. 28–62.
7. *Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A.* et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management // *J. Crohn's Colitis.* — 2012. — Vol. 6, N 10. — P. 991–1030.
8. *Dubinsky M.C.* Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2003. — Vol. 5. — P. 506–511.
9. *Dubinsky M.C., Lamothe S., Yang H.Y.* Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 705–713.
10. *Fangbin Z., Xiang G., Minhu C.* et al. Should thiopurine methyltransferase genotypes and phenotypes be measured before thiopurine therapy in patients with inflammatory bowel disease? // *Ther. Drug Monit.* — 2012. — Vol. 34, N 6. — P. 695–701.
11. *Fraser A.G., Orchard T.R., Jewell D.P.* The efficacy

- of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review // *Gut*. – 2002. – Vol. 50. – P. 485–489.
12. *Fraser A.G.* Methotrexate: first or second-line immunomodulator? // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 15. – P. 225–231.
 13. *Gearry R.B., Barclay M.L., Burt M.J.* et al. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease // *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* – 2004. – Vol. 13. – P. 563–567.
 14. *Gilissen L.P., Wong D.R., Engels L.G.* et al. Therapeutic drug monitoring of thiopurine metabolites in adult thiopurine tolerant IBD patients on maintenance therapy // *J. Crohn's Colitis*. – 2012. – Vol. 6, N 6. – P. 698–707.
 15. *Gisbert J.P., Chaparro M., Gomollon F.* Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, N 30. – P. 3467–3478.
 16. *Gurwitz D., Rodriguez-Antona C., Payne K.* Improving pharmacovigilance in Europe: TPMT genotyping and phenotyping in the UK and Spain // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 17. – P. 991–998.
 17. *Hindorf U., Appell M.L.* Genotyping should be considered the primary choice for pre-treatment evaluation of thiopurine methyltransferase function // *J. Crohn's Colitis*. – 2012. – Vol. 6, N 6. – P. 655–659.
 18. *Hindorf U., Lindqvist M., Hildebrand H.* et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 24, N 2. – P. 331–342.
 19. *Kaskas B.A., Louis E., Hindorf U.* Safe treatment of thiopurine S-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 140–142.
 20. *Kennedy N., Gambles C., Musy R.* et al. Predictive factors of disease relapse following thiopurine withdrawal for sustained clinical remission of IBD // *J. Crohn's Colitis*. – 2012. – DOI:10.1016/S1873-9946(12)60415-2
 21. *Kremer J.M.* Toward a better understanding of methotrexate // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 5. – P. 1370–1382.
 22. *Kurnik D., Loebstein R., Fishbein E.* et al. Bioavailability of oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate in patients with Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 18. – P. 57–63.
 23. *Larussa T., Suraci E., Lentini M.* et al. High prevalence of polymorphism and low activity of thiopurine methyltransferase in patients with inflammatory bowel disease // *Eur. J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 23, N 3. – P. 273–277.
 24. *Lennard L., Loon J.A., Weinshilboum R.M.* Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1989. – Vol. 46. – P. 149–154.
 25. *Lowry P.W., Franklin C.L., Weaver A.L.* Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide // *Gut*. – 2001. – Vol. 49. – P. 656–664.
 26. *Lysaa R.A., Giverhaug T., Wold H.L., Aarbakke J.* Inhibition of human thiopurine methyltransferase by furosemide, bendroflumethiazide and trichlormethiazide // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 49. – P. 393–396.
 27. *Nasedkina T.V., Fedorova O.E., Glotov A.S.* et al. Rapid genotyping of common deficient thiopurine S-methyltransferase alleles using the DNA-microchip technique // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 14, N 9. – P. 991–998.
 28. *Prefontaine E., Sutherland L.R., MacDonald J.K.* et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 21, N 1. – CD000067.
 29. *Reinisch W., Angelberger S., Petritsch W.* et al. A double-blind, double-dummy, randomized, controlled, multicenter trial on the efficacy and safety of azathioprine vs mesalamine for prevention of clinical relapses in Crohn's disease patients with postoperative moderate or severe endoscopic recurrence // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, N 4 (suppl. 1). – P. 70.
 30. *Roqler G.* Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD // *Best Pract. Rest. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, N 2. – P. 157–165.
 31. *Rosenberg J.L., Levin B., Wall A.J., Kirsner J.B.* A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease // *Am. J. Dig. Dis.* – 1975. – Vol. 20. – P. 721–726.
 32. *Schmidt C., Dignass A., Hartmann F.* et al. IBD ahead 2010 – Answering important questions in Crohn's disease treatment // *Z. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 49, N 9. – P. 1246–1254.
 33. *Teml A., Schaeffeler E., Herrlinger K.R.* et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing // *Clin. Pharmacokinet.* – 2007. – Vol. 46. – P. 187–208.
 34. *Tiede I., Fritz G., Strand S.* et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, N 8. – P. 1133–1145.
 35. *Willoughby J.M., Beckett J., Kumar et P.J.* et al. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease // *Lancet*. – 1971. – Vol. 2, N 7731. – P. 944–947.
 36. *Zabala-Fernandez W., Barreiro-de Acosta M., Echarri A.* et al. A pharmacogenetics study of TPMT and ITPA genes detects a relationship with side effects and clinical response in patients with inflammatory bowel disease receiving Azathioprine // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2011. – Vol. 20, N 3. – P. 247–253.
 37. *Zhu Q., Cao Q.* Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms and activity in Chinese patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine // *Chin. Med. J.* – 2012. – Vol. 125, N 20. – P. 3665–3670.