

Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В.

«ТРУДНЫЕ» ВОПРОСЫ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены «трудные» вопросы, с которыми сталкиваются врачи при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), обсуждаются и анализируются данные регистра Северо-Западного центра ВЗК в рамках Федерального регистра, созданного на базе Северо-Западного центра ВЗК при ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. К настоящему моменту остаётся много сложных и нерешённых вопросов в отношении курации пациентов с ВЗК. Ситуация становится особенно актуальной, если учесть, что эти заболевания начинаются в молодом, трудоспособном возрасте и являются значимой социальной проблемой. Данные о распространённости воспалительных заболеваний кишечника и их отдельных форм значительно варьируют, однако практически все доступные источники сообщают о её росте в последние годы. Информация, представленная в статье, отражает сведения о распространённости ВЗК, формах заболевания, сроках постановки диагноза, характере и частоте осложнений. Проведено сравнение полученных данных с результатами других регистров. В работе обсуждаются нерешённые вопросы проведения биологической терапии, а также проблемы, связанные с прогнозом эффективности и безопасности лечения. На сегодняшний день, несмотря на очевидный прорыв в разработках лекарственных препаратов для терапии ВЗК, далеко не у всех пациентов удаётся достичь оптимального ответа, полного купирования воспалительного процесса. В обсуждении затрагиваются вопросы, связанные с иммуногенностью различных генно-инженерных биологических препаратов и её влияния на эффективность и безопасность терапии, а также эффективность и безопасность биосимиляров при терапии ВЗК.

Ключевые слова: регистр; воспалительные заболевания кишечника; язвенный колит; болезнь Крона; биологическая терапия.

Для цитирования: Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. «Трудные» вопросы при ведении пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2018; 21 (1–2): 94–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-94-100>

Для корреспонденции: Скалинская Мария Игоревна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии; 191015, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, павильон 24. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com

Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V.

“DIFFICULT” ISSUES OF THE MANAGEMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES PATIENTS

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

The article presents “difficult” questions found by physicians in the management of inflammatory bowel diseases (IBD) patients, and also discusses and analyzes data of the Register, established by the North-West Center of the IBD (within the framework of the Federal Register of IBD patients). To date, there are many complex and unresolved issues regarding the management of IBD patients. The situation becomes especially relevant when bearing in mind these diseases start at a young and working age and pose a significant social problem. Data on the IBD prevalence rate and their separate forms vary considerably, but almost all available sources report its gain in recent years. The information displays the prevalence rate of IBD, the forms of the disease, the timing of the diagnosis, both the essence and frequency of complications. The obtained data are compared with the results of other registers. To the actual moment, despite the obvious breakthrough in the development of drugs for the treatment of IBD, not all patients can achieve an optimal response, complete relief of the inflammatory process. The discussion touches upon issues related to the immunogenicity of various genetic engineering biological products and its effect on the efficacy and safety of therapy, as well as the efficacy and safety of biosimilars in the treatment of IBD and the problems associated with predicting the effectiveness and safety of the treatment.

Key words: registry; inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn’s disease; biological therapy.

For citation: Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. “Difficult” issues of the management of inflammatory bowel diseases patients. *Mediko-sotsyal’naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2018; 21 (1–2): 94–100. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-94-100>

For correspondence: Mariya I. Skalinskaya, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology; Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: mskalinskaya@yahoo.com

Information about authors:

Bakulin I.G., <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Skalinskaya M.I., <https://orcid.org/0000-0003-0769-8176>

Skazyvaeva E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8563-6870>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10 January 2018

Accepted 23 January 2018

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – заболевания неустановленной этиологии с хроническим, рецидивирующим, чаще всего прогрессирующим течением. Основные заболевания, входящие в группу ВЗК – язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Актуальность изучения этой патологии обусловлена высокой социальной значимостью ВЗК, поскольку они развиваются преимущественно у лиц молодого, трудоспособного возраста, характеризуются высокой частотой инвалидизации, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, терапии и зачастую неблагоприятным медико-социальным прогнозом [1, 2].

Несмотря на имеющиеся успехи в диагностике и лечении пациентов с ВЗК ряд вопросов остается нерешённым. Безусловно, большинство вопросов связано с внедрением в клиническую практику терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), например вопросы, связанные с иммуногенностью различных ГИБП и её влиянием на эффективность и безопасность терапии, а также эффективность и безопасность биосимиляров при терапии ВЗК. Не до конца изучен вопрос повышения эффективности терапии ГИБП путём комбинации ГИБП с иммунодепрессантами и препаратами 5-АСК, комбинирования различных классов ГИБП между собой, а также применения эскалации дозы ГИБП. Активно обсуждается вопрос об эффективном применении ГИБП после потери ответа на ингибиторы ФНО α или при развитии нежелательных явлений.

С другой стороны, в клинической практике достаточно часто приходится сталкиваться с вопросами рационального выбора стартовой терапии, прогноза эффективности и нежелательных явлений. Для России остаются актуальными вопросы доступности диагностики и лечения, а также учёта распространённости и заболеваемости ВЗК [3].

На освещении некоторых из этих вопросов мы бы хотели остановиться далее в нашей статье.

Изучение распространённости и заболеваемости ВЗК

Данные о распространённости нозологических вариантов ВЗК значительно варьируют, однако практически все доступные источники сообщают о её росте в последние годы [3–5]. Согласно имеющимся данным распространённость ВЗК в мире в среднем находится на уровне 50–70 случаев на 100 тыс. населения. В опубликованных обзорах и отчётах приводятся показатели распространённости ЯК от 21 до 268 случаев на 100 тыс. населения, а БК – от 9 до 199 случаев [5, 6]. При этом прирост заболеваемости для ЯК составляет 5–20 случаев в год, для БК – 5–15 случаев в год на 100 тыс. населения.

Данных эпидемиологических исследований, сообщающих о распространённости и заболеваемости ВЗК в России, на сегодняшний день крайне мало. Имеющаяся в доступе информация сводится к разрозненным публикациям – отчётам по различным регионам [7, 8]. С учётом низкого уровня зарегистрированной распространённости в некоторых клинико-экономических исследованиях ВЗК отнесены к

орфанным заболеваниям [9]. По данным отдельных источников в России отмечается трехкратное преобладание тяжёлых и осложнённых форм ВЗК с высокой летальностью, что авторы предположительно связывают с поздней диагностикой и, возможно, национальными особенностями ведения данной патологии [7, 10].

Безусловно, информация о пациентах с ВЗК, сведённая в единый Федеральный регистр, позволит получить цельную картину о нозологической структуре, распространённости, динамике заболеваемости, эффективности различных методов терапии, потребности в ГИБП, частоте осложнений и летальности при ВЗК в России. Кроме того, введение Федерального регистра и фармакоэкономическая оценка различных методов лечения позволит, на наш взгляд, обеспечить рациональное планирование и использование бюджетных средств. Внедрение таких технологий является приоритетным направлением для улучшения качества и доступности высокотехнологичной медицинской помощи [11].

В настоящее время существуют лишь мозаичные региональные регистры, которые зачастую имеют различные критерии оценки. Данные о распространённости и заболеваемости ВЗК в целом по России неизвестны. Несомненно, подобное положение дел требует изменения, а результаты межрегионального наблюдения дадут дополнительную информацию для внесения изменений в порядок оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК [6].

Один из сценариев предполагает создание региональных регистров, которые заполнялись бы по единому образцу как фрагменты Федерального регистра пациентов с ВЗК. Начало такого проекта было реализовано в 2015 г. Первыми участниками Федерального регистра стали ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России» (дир. – член-корр. РАН, проф. Шельгин Ю.А.) и ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы» (дир. – член-корр. РАН, проф. Хатьков И.Е.) [8].

С февраля 2017 г. Северо-Западный центр лечения ВЗК при ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России также приступил к реализации проекта «Регистр Северо-Западного центра ВЗК» (далее – Регистр). Поиск пациентов выполнялся с помощью различных методов: ретроспективно, методом активного приглашения пациентов на амбулаторные визиты либо во время текущей госпитализации в клинике Петра Великого СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Все пациенты, приглашённые к участию в Регистре, подписывали информированное согласие, на каждого формировалась анкета, выполняющая или дополняющая роль первичной документации. Введение пациентов в Регистр не влияло на лечебно-диагностическую тактику, осуществляемую на тот момент. В период с 01.02.2017 по 31.12.2017 в Регистр были внесены, а затем проанализированы данные 788 пациентов с установленным диагнозом ЯК или БК: из них 288 (36,5%) человек – с диагнозом БК и 500 (63,5%) с диагнозом ЯК, т.е. соотношение ЯК и БК

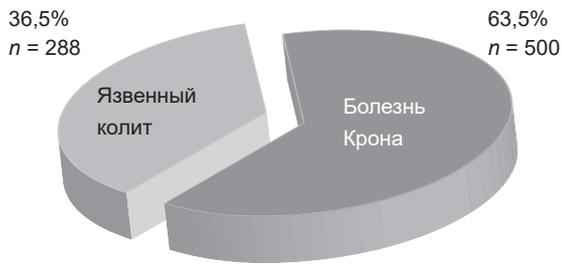


Рис. 1. Структура ВЗК у пациентов Регистра.

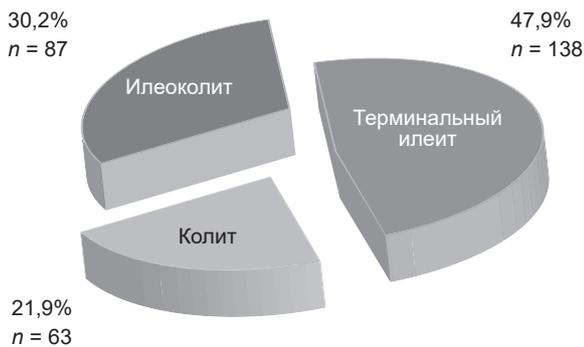


Рис. 2. Распределение в Регистре пациентов с БК по локализации поражения.

составило 1,74 (рис. 1). По данным литературы, в развитых странах подобное соотношение приближается к 1, в то время как в странах Азии доля ЯК превосходит БК в 2 раза и более [1, 5].

Большую часть (86%) составили пациенты, проживающие в Санкт-Петербурге, что позволяет расценивать данные Регистра как данные, характерные для Санкт-Петербурга. Возраст пациентов в Регистре для ЯК составил 20–75 лет, для БК – 16–72 года. Анализ имеющихся в Регистре данных показал, что дебют и ЯК и БК приходится на молодой возраст пациентов – от 20 до 40 лет.

Средняя продолжительность от появления симптомов до установления диагноза составила для БК 1,85 года (22,2 мес), для ЯК – 1 год (12 мес). При этом и при ЯК и при БК пик заболеваемости приходится на возраст 20–29 лет. У пациентов с БК только в 44% случаев диагноз устанавливался в течение первого года (у пациентов с ЯК – в 72% случаев), что, вероятно, связано либо с трудностями диагностики, либо с поздней обращаемостью. Интересно, что по данным исследований разных стран средний срок диагностирования БК от её первых проявлений составляет 5,4 года [1, 5].

В нашем Регистре так же, как и по данным международных исследований, среди пациентов с ЯК несколько преобладают женщины – 53,0% [2, 5], среди пациентов с БК женщин также больше (56,9%). По данным большей части публикаций, в целом среди пациентов с ВЗК также отмечается некоторое преобладание женщин [1, 8].

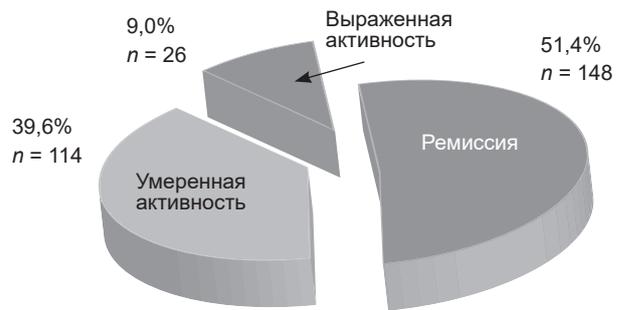


Рис. 3. Степень активности БК у пациентов Регистра.

Анализ имеющихся данных Регистра в отношении БК показал следующее: у 21,9% пациентов отмечается изолированное поражение толстой кишки, у 30,2% – сочетанное поражение подвздошной кишки и толстой, у 47,9% – поражение только подвздошной кишки (терминальный илеит). По данным мировой статистики среди пациентов с БК доминируют лица с поражением толстой кишки. Так, толстокишечная локализация встречается с частотой 36–40%, что практически полностью совпадает с нашими данными с учётом суммарного вклада изолированного колита и илеоколита [1, 5] (рис.2).

По степени активности пациенты с БК, данные которых внесены в Регистр, распределились следующим образом: ремиссия – у 51,4%, умеренная активность – у 39,6%, выраженная активность – у 9% больных. Отчасти значительное количество больных в ремиссии связано с тем, что старт внесения данных в Регистр не совпал по времени с моментом обращения пациентов на пике клинических симптомов заболевания (рис. 3).

Среди форм БК по данным Регистра наиболее часто встречалась нестенозирующая непенетрирующая (воспалительно-инфильтративная) форма заболевания – 69,8% случаев, пенетрирующая выявлена в 11,8%, стенозирующая – в 17%, смешанная – в 1,4% случаев. Действительно, по данным многих регистров именно непенетрирующая и нестенозирующая формы заболевания преобладают среди пациентов с БК, в азиатских странах они достигают 80% [6–8].

У пациентов с ЯК в 8% случаев отмечался изолированный проктит, в 60,6% – левосторонний колит, и у 31,4% больных отмечалось тотальное поражение толстой кишки. По степени активности на момент внесения данных в регистр пациенты с ЯК распределились следующим образом: ремиссия – у 16,2% больных, минимальная активность – у 35,2% больных, умеренная активность – у 45,4% пациентов, 3,2% пациентов имели тяжёлую атаку (рис. 4, 5).

Осложнения заболевания наблюдались в течение всего периода болезни у 43,4% пациентов с БК (у 7,3% – абсцессы или инфильтраты брюшной полости, у 11,8% – свищи различной локализации, у 17% – стриктуры, у 7,3% отмечалось перианальное поражение). При ЯК частота осложнений зафиксирована в 3,4% случаев (1,4% – кишечные кровотечения, 2% – токсический мегаколон) (рис. 6, 7) (см. 3-ю полосу

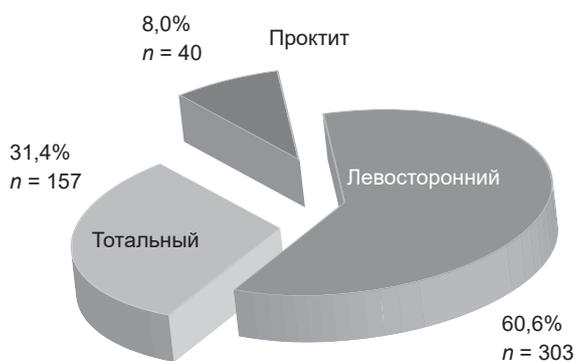


Рис. 4 Распределение в Регистре пациентов с ЯК по локализации поражения.

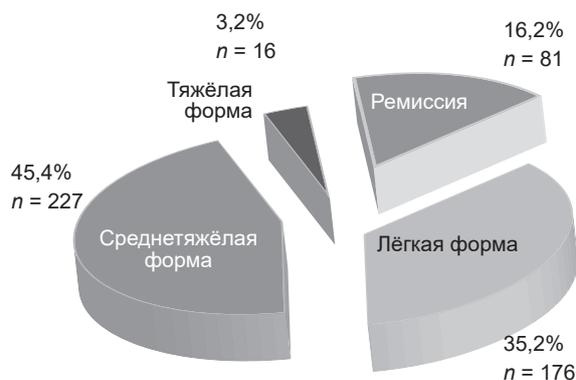


Рис. 5. Степень активности ЯК у пациентов Регистра.

обложки). Относительно невысокая частота осложнений у пациентов, состоящих в Регистре, связана, вероятнее всего, не с истинной картиной, а с небольшим на сегодняшний день числом зарегистрированных лиц.

Вызывают интерес данные о вариантах и схемах терапии у пациентов Регистра в зависимости от нозологии. Так, пациенты с ЯК получали ГИБП в 2,2% случаев, а при БК – в 11,5% случаев. Представленные данные, конечно, не отражают истинную картину по Санкт-Петербургу, и поэтому важной задачей является скорейшее внесение в Регистр всех пациентов города с дальнейшей оценкой отдельных показателей в динамике.

«Трудные» вопросы биологической терапии

Несмотря на десятилетия активных исследований, этиология ВЗК остаётся неизвестной, а патогенез понятен не в полном объёме. Таргетная терапия, которая начала применяться когда появились ингибиторы ФНО α , в настоящее время активно развивается: накапливается опыт применения первых препаратов, продолжается поиск новых молекул, способных прервать воспалительный каскад и одновременно с этим имеющих высокий профиль безопасности.

Наиболее изученным на сегодняшний день направлением таргетной стратегии лечения ВЗК представляется применение моноклональных антител к ФНО α , поскольку именно этот цитокин является если не основным, то одним из ведущих в развитии воспаления при ЯК и БК. Более того, все указанные препараты входят в российские и международные клинические рекомендации, руководства по применению лекарственных средств [11].

Первым моноклональным антителом к ФНО α стал инфликсимаб (с 1998 г.), представляющий собой химерные моноклональные антитела IgG₁ к ФНО α . Оригинальный препарат Ремикейд зарегистрирован в России в 2001 г., рекомендован к использованию и при БК и при ЯК. В контролируемых мультицентровых испытаниях (ACCENT I и ACCENT II) частота ответа на Ремикейд при стероидрезистентных формах БК составляет 50–82%, частота достижения клинической ремиссии – 25–48%, полное заживление свищей при БК в течение года терапии демонстрируется у 36% пациен-

тов, заживление слизистой – у 44% пациентов [12, 13].

Адалimumаб (Хумира), зарегистрированный в России с 2007 г. для терапии больных с обеими формами ВЗК, в крупных международных клинических испытаниях (CLASSIC-1), в том числе и на группах пациентов с непереносимостью или отсутствием ответа на инфликсимаб, продемонстрировал клиническую эффективность и отсутствие аллергических реакций [14].

Многоцентровое международное клиническое исследование ACCESS с включением 304 пациентов, среди которых у 160 больных был опыт терапии инфликсимабом, продемонстрировало статистически значимую эффективность адалimumаба, развитие клинического ответа спустя 24 нед у 53% ФНО α -наивных больных и у 36% пациентов, получавших терапию инфликсимабом. По результатам исследования EXTEND (135 больных) у 24% больных с БК отмечено заживление слизистой в сравнении с 0% группы плацебо к 52-й неделе (p 0,001). В исследованиях CHARM и ADHERE (329 больных) показано достижение ремиссии у 54% в течение первого года и удержание бесстероидной ремиссии у 24% пациентов БК к 4-му году терапии. Метаанализ исследований эффективности адалimumаба при ЯК демонстрирует его эффективность в 18,5–41,1% случаев (OR 1,85, 95% ДИ 1,26–2,72), в том числе более высокие шансы заживления слизистой (OR 1,23, 95% ДИ 1,03–1,47) [15].

Голimumаб (Симпони) – человеческое моноклональное антитело к ФНО α , одобрен в РФ с 2013 г. для лечения пациентов с ЯК [16]. Голimumаб, как и адалimumаб, имеет удобный подкожный путь введения с помощью шприц-ручки. По результатам международного клинического исследования с включением 1228 пациентов с ЯК (PURSUIT) клинический ответ был достигнут у 51% больных, получавших препарат в дозе 50 мг, у 54,9% больных, получавших 100 мг, заживление слизистой отмечено у 45,1% пациентов. Кроме того, 54% больных сохранили стойкий клинический ответ, у 43,5% заживление слизистой отмечено спустя 54 нед терапии.

Цертолизумаб-пегол (Симзия) одобрен для применения при БК в России с 2010г. В крупных международных клинических исследованиях (PRECISE

1.22, PRECiSE 2.23, WELCOME24, CONCiSE) был продемонстрирован ответ у 37–64% пациентов с БК к 6-й неделе в сравнении с 26–36% в группе плацебо ($p < 0,001$) и у 22–48% больных против 12–29% в группе плацебо к 26-й неделе. Но при расчёте шансов ремиссии при лечении данным фармакоагентом по сравнению с группой плацебо они были невысокими. Так, по результатам метаанализа нескольких клинических исследований отношения шансов (OR) составили от 0,95 (95%ДИ 0,88–1,02) до 1,13 (95%ДИ 1,01–1,53) [17].

Одновременно с накоплением клинического опыта использования ГИБП встают вопросы завершения периодов патентной защиты инновационных препаратов и появления биосимиляров (биотехнологических лекарственных средств, схожих с произведённым впервые оригинальным средством и представленных на регистрацию после истечения срока действия патента оригинального препарата).

В настоящее время в Европе и Корее зарегистрирован биосимиляр инфликсимаба – препарат СТ-Р 13 (Remsima / Inflectra), в том числе и для терапии пациентов с БК и ЯК. Биосимиляр был зарегистрирован после проведения крупных международных клинических исследований, в том числе PLANETRA и PLANETAS (у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом), продемонстрировавших безопасность препарата, показатели эффективности и иммуногенности, схожи с таковыми оригинального препарата Ремикейд. Менее изученными остаются биосимиляры инфликсимаба PF-06438179 и SB2, находящиеся в 1-й фазе клинических испытаний. По имеющимся предварительным данным фармакокинетика, безопасность и иммуногенность изучаемых биосимиляров являются сходными с таковыми Ремикейда [18, 19].

На данный момент активно проводится изучение биосимиляров адалимумаба. АВР 501 (Amgen) является перспективным препаратом, поскольку показал сходство с оригинальным препаратом после однократной подкожной инъекции 40 мг: безопасность и переносимость были сопоставимы с таковыми эталонных продуктов у здоровых добровольцев. Так, при псориазе препарат АВР 501 продемонстрировал сопоставимую с оригинальным адалимумабом эффективность и безопасность. Исследования биосимиляра у больных с ВЗК ещё не окончены [15, 20].

Несмотря на очевидный прорыв в терапии ВЗК, к сожалению, приходится констатировать факт, что не все пациенты демонстрируют хороший ответ, воспалительный процесс не купируется полностью, т.е. остро встают проблемы отсутствия первичного ответа или его утрата. В связи с этим поиск препарата, способного прервать каскад воспалительной реакции у больных с ВЗК, продолжается.

В результате желания уменьшить иммуногенность анти-ФНО α препаратов они претерпели определённую эволюцию, в частности, это касается соотношения человеческого и мышинового компонентов в структуре молекулы антитела. Попытки уменьшения иммуногенных реакций, вызванных формированием антител, привели к разработке и внедрению в практику препаратов без чужеродного мышинового белка, т.е.

антител к ФНО α , представленных на 100% человеческим иммуноглобулином – адалимумаба и голимумаба. Но приходится констатировать, что с уменьшением степени иммуногенности сократился и уровень клинического и эндоскопического ответа на терапию, что диктует необходимость поиска новых комбинаций либо новых групп препаратов.

В 2014 г. FDA и ЕМА одобрили к применению новое гуманизированное селективное для тканей кишки моноклональное антитело для лечения пациентов с ВЗК – и ЯК и БК – ведолизумаб (Entyvio/Takeda Pharmaceuticals) – гуманизированное моноклональное антитело против $\alpha 4$ – $\beta 7$.

Ведолизумаб селективно препятствует связыванию $\alpha 4$ – $\beta 7$ на мембране активированного ауто-Т-лимфоцита и MadCAM-1 на мембране эндотелиоцита, блокируя инфильтрацию ткани кишки воспалительными клетками. Эффективность и безопасность ведолизумаба была подтверждена в нескольких крупных международных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, третья фаза которых включила суммарно более 2500 пациентов с ВЗК.

В конце 2015 г. опубликован метаанализ исследований эффективности и безопасности ведолизумаба при лечении ЯК. Клинический ответ и частота ремиссии были значительно выше у пациентов, получавших ведолизумаб, по сравнению с пациентами контрольной группы (клинический ответ: OR = 2,69, 95% ДИ: 1,94–3,74, $p < 0,001$ и частота ремиссии: OR = 2,72, 95% ДИ: 1,76–4,19, $p < 0,001$). Серьёзных побочных явлений при использовании ведолизумаба было выявлено не больше, чем при использовании других биологических агентов или плацебо [21].

К сожалению, эффективность ГИБП при лечении ВЗК далеко не всегда оптимальна. В клинических исследованиях у пациентов с удовлетворительными показателями ответа был более высокий уровень лекарственного препарата в крови. Все ГИБП способны индуцировать продуцирование антител, направленных против них (антилекарственные антитела). У пациентов с антилекарственными антителами более низкая концентрация препарата в плазме крови и большее количество побочных явлений. Мониторинг уровня ГИБП в крови является эффективным инструментом в управлении потери ответа на эти препараты.

С целью унификации критериев первичной неэффективности анти-ФНО α препаратов в качестве критерия используется регресс признаков активного воспаления (объективно оцениваемого в начале исследования) после фазы индукции, независимо от наличия адекватных концентраций лекарственного средства и отсутствия антител против лекарственного средства. Знание концентрации лекарственного средства в плазме и профиля антител к ФНО α у первичных неответчиков может дать ключ к пониманию причины отсутствия ответа. Вторичная потеря ответа определяется как возобновление клинических симптомов у пациентов, которые продемонстрировали клинический ответ после индукции [22].

По данным ряда публикаций среди пациентов, «ответивших» на инфликсимаб, 37% теряют ответ на протяжении первых нескольких лет, а ежегодная потеря частоты ответа составляет 10%. В обзоре С. Бен-

Хорина и соавт. есть данные о том, что если потеря ответа отмечается после увеличения дозы препарата анти-ФНО α , то эти значения составляют 23 и 46% для инфликсимаба и адалимумаба соответственно [22].

В настоящее время только начинает изучаться вопрос о повышении эффективности терапии ГИБП путём комбинирования различных классов ГИБП между собой. По итогам большинства работ на сегодняшний день наиболее эффективным для преодоления первичного отсутствия ответа считается переключение первичных неответчиков на второй или третий препарат против ФНО α либо смена терапии на антитела против α 4– β 7 [23].

Прогноз эффективности и нежелательных явлений при лечении ВЗК

Одним из актуальных и «трудных» вопросов является оценка прогноза как эффективности, так и безопасности при проведении терапии у пациентов с ВЗК. Предикторами клинического обострения ВЗК у пациентов в ремиссии в нескольких исследованиях определены уровень фекального кальпротектина и С-реактивного белка (СРБ). Показано, что их уровень повышается за 3–6 мес до обострения, что позволяет идентифицировать пациентов с неизбежным риском рецидива заболевания [24]. Аналогичным образом в исследовании ULTRA3, посвящённом оценке эффективности адалимумаба у пациентов с ЯК, как повышение уровня СРБ, так и снижение концентрации альбумина во время лечения были идентифицированы как важные факторы, связанные с последующей потерей ремиссии [24].

В проспективном исследовании с участием 125 пациентов с ВЗК, получавших инфликсимаб, появление антител к препарату предшествовало клинической потере ответа более чем у 50% пациентов [25]. Аналогичные результаты были получены у когорты пациентов, получавших адалимумаб, у 20% из них произошла наработка антител против адалимумаба, что предсказало будущую биохимическую и клиническую потерю ответа [26].

Тиопурины оказывают синергическое действие с препаратами анти-ФНО α , уменьшая их иммуногенность. В международном исследовании SONIC (508 пациентов с БК), сравнивавшем монотерапию инфликсимабом, азатиоприном и их комбинацию для индукции ремиссии БК, было показано, что сочетание инфликсимаба и азатиоприна повышает частоту достижения ремиссии, а также способствует повышению уровня инфликсимаба в крови. На 26-й неделе заживление слизистой произошло у 47(43,9%) из 107 пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с 28(30,1%) из 93 пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом. Проблемой такой комбинированной терапии является увеличение количества побочных эффектов [27]. Тем не менее комбинация инфликсимаба и тиопуринов в настоящее время рекомендуется к применению, так как это приводит к большей эффективности при меньшем риске потери ответа вследствие производства антител к ФНО α . Для остальных препаратов против ФНО α подобные комбинации не доказали своего преимущества над монотерапией.

Таким образом, несмотря на активное применение

ГИБП в различных областях медицины (ревматология, гастроэнтерология, дерматология и др.), остаётся большое количество нерешённых вопросов. Анализ данных клинической рутинной практики позволит более эффективно подойти к вопросу оценки прогноза эффективности и безопасности в зависимости от исходных характеристик пациента. Внедрение и динамическое ведение Регистра пациентов с ВЗК в различных регионах страны позволит не только накопить опыт в проведении лечения в зависимости от выбранных схем терапии, но и выявить региональные особенности эпидемиологии ВЗК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simian D., Fluxá D., Flores L., Lubascher J., Ibáñez P., Figueroa C. et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (22): 5267-75.
2. Geary R.B. IBD and Environment: Are There Differences between East and West. *Dig. Dis.* 2016; 34 (1-2): 84-9.
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология.* 2017; 1 (59): 6-30.
4. Осипенко М.Ф., Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Кульгина Ю.А., Скалинская М.И., Бикбулатова Е.А., Краснер Я.А. Регистр воспалительных заболеваний кишечника в г. Новосибирске: итоги 2016. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017; 37 (1): 61-7.
5. Ye Y., Pang Z., Chen W., Ju S., Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (12): 22529-42.
6. Шельгин Ю.А., Веселов А.В., Сербина А.А. Основные направления организации специализированной колопроктологической помощи. *Колопроктология.* 2017; 1 (59):76-81.
7. Бодрягина Е. С., Абдулганиева Д. И., Одинцова А. Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан. *Лечащий врач.* 2013; (7): 21-6.
8. Бакулин И.Г., Шкурко Т.В., Парфенов А.И., Князев О.В., Фадеева Н.А., Жулина Е.Ю. и др. К вопросу о распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника в Москве. *Фарматека.* 2016; 2 (315): 69-73.
9. Журавлева М.В., Крысанова В.С., Веселов А.В., Лыникова Т.И. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями с использованием зарубежного опыта и результатов фармакоэкономического анализа «Влияния на бюджет» на примере язвенного колита. *Современная организация лекарственного обеспечения.* 2014; (3): 19-28.
10. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника: современные возможности и нерешенные проблемы в лекарственной терапии. *Consilium Medicum.* 2015; (1): 33-4.
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Изд. 18-е, перераб. и дополн. Серия: Библиотека Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2017; XVIII.
12. Белоусова Е.А., Морозова Н.А., Никитина Н.В. Инфликсимаб (ремикеид) в лечении рефрактерных форм болезни Крона. *Русский медицинский журнал.* 2005; 7(1): 28–32.
13. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G. et al. Maintenance Infliximab for Crohn's Disease: the ACCENT I Randomised Trial. *Lancet.* 2002; 359: 1541–9.
14. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006; 130(2): 323-33; quiz 591.
15. Papp K., Bachelez H., Costanzo A., et al. Clinical Similarity of the Biosimilar ABP 501 Compared With Adalimumab After Single Transition: Long-Term Results From a Randomised, Double-Blind,

- 52-Week, Phase 3 Study in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Patients. *Br. J. Dermatol.* 2017 Jul
16. Lowenberg M., de Boer N.K., Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014; 7: 53–9.
 17. Ruiz Garcia V., Jobanputra P., Burls A., Cabello J.B., Vela Casasempere P., Bort-Marti S. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2014; 9: CD007649.
 18. Udata C., Hua S.Y., Yin D., Salts S., Meng X., Rehman M. I. et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-06438179 (a potential biosimilar) and infliximab in healthy volunteers (REFLECTIONS B537-01). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(Suppl 2):494-494.
 19. Shin D., Kim Y.H., Kim Y.S., Fuhr R., Körnicke T. A phase I pharmacokinetic study comparing SB2, an infliximab biosimilar, and infliximab reference product (Remicade®) in healthy subjects [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (Suppl 2): 459-60.
 20. Kaur P., Chow V., Zhang N., Moxness M., Kaliyaperumal A., Markus R. A randomised, single-blind, single-dose, three-arm, parallel-group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(3): 526-33.
 21. Amiot A., Grimaud J.C., Peyrin-Biroulet L., et al. Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14(11): 1593-601.
 22. Ben-Horin S., Kopylov U., Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 24–30.
 23. Papamichael K., Gils A., Rutgeerts P., Levesque B.G., Vermeire S., Sandborn W.J., Vande Castele N. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 182–97.
 24. Colombel J.F., Sandborn W.J., Ghosh S., Wolf D.C., Panaccione R., Feagan B. et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(11): 1771–80. doi: 10.1038/ajg.2014.242
 25. Ungar B., Chowers Y., Yavzori M., Picard O., Fudim E., Har-Noy O. et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014; 63: 1258–64. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305259.
 26. Baert F., Kondragunta V., Lockton S., Vande Castele N., Hauenstein S., Singh S. et al. Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris trial. *Gut.* 2016;65:1126–31. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307882.
 27. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(15):1383-95.
 - matory bowel diseases in Moscow. *Farmateka.* 2016;2 (315): 69-73. (in Russian)
 9. Zhuravleva M.V., Krysanova V.S., Veselov A.V., Linnikova T.I. Optimization of medicinal provision of patients with orphan diseases with the use of foreign experience and results of pharmaco-economic analysis of "Influence on the budget" on the example of ulcerative colitis. *Modern organization of medicinal provision.* 2014; (3): 19-28. (in Russian)
 10. Khalif I.L. Inflammatory bowel diseases: current possibilities and unresolved problems in drug therapy. *Consilium Medicum.* 2015; (1): 33-4. (in Russian)
 11. Federal guidelines on the use of medicines (formular system). Ed. 18 th, revised. and add. Ser. Library of the Russian. National Congress "Man and medicine." Moscow, 2017; XVIII. (in Russian)
 12. Belousova EA, Morozova NA, Nikitina NV Infliximab (Remicade) in the treatment of refractory forms of Crohn's disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2005;7(1): 28–32. (in Russian)
 13. Hanauer S., Feagan B., Lichtenstein G. et al. Maintenance Infliximab for Crohn's Disease: the ACCENT I Randomised Trial. *Lancet.* 2002; 359: 1541–9.
 14. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P., Fedorak R.N., Lukas M., MacIntosh D. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006; 130(2):323-33; quiz 591.
 15. Papp K., Bachelez H., Costanzo A., et al. Clinical Similarity of the Biosimilar ABP 501 Compared With Adalimumab After Single Transition: Long-Term Results From a Randomised, Double-Blind, 52-Week, Phase 3 Study in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Patients. *Br. J. Dermatol.* 2017 Jul
 16. Lowenberg M., de Boer N.K., Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014;7:53–9.
 17. Ruiz Garcia V., Jobanputra P., Burls A., Cabello J.B., Vela Casasempere P., Bort-Marti S. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2014; 9: CD007649.
 18. Udata C., Hua S.Y., Yin D., Salts S., Meng X., Rehman M. I. et al. A phase I pharmacokinetics trial comparing PF-06438179 (a potential biosimilar) and infliximab in healthy volunteers (REFLECTIONS B537-01). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (Suppl 2): 494-494.
 19. Shin D., Kim Y.H., Kim Y.S., Fuhr R., Körnicke T. A phase I pharmacokinetic study comparing SB2, an infliximab biosimilar, and infliximab reference product (Remicade®) in healthy subjects [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (Suppl 2): 459-60.
 20. Kaur P., Chow V., Zhang N., Moxness M., Kaliyaperumal A., Markus R. A randomised, single-blind, single-dose, three-arm, parallel-group study in healthy subjects to demonstrate pharmacokinetic equivalence of ABP 501 and adalimumab. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (3): 526-33.
 21. Amiot A., Grimaud J.C., Peyrin-Biroulet L., et al. Observatory on Efficacy and of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease Study Group; Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (11): 1593-601.
 22. Ben-Horin S., Kopylov U., Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* 2014;13:24–30.
 23. Papamichael K., Gils A., Rutgeerts P., Levesque B.G., Vermeire S., Sandborn W.J., Vande Castele N. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21: 182–97.
 24. Colombel J.F., Sandborn W.J., Ghosh S., Wolf D.C., Panaccione R., Feagan B. et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(11): 1771–80. doi: 10.1038/ajg.2014.242
 25. Ungar B., Chowers Y., Yavzori M., Picard O., Fudim E., Har-Noy O. et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014;63:1258–64. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305259.
 26. Baert F., Kondragunta V., Lockton S., Vande Castele N., Hauenstein S., Singh S. et al. Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris trial. *Gut.* 2016; 65: 1126–31. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307882.
 27. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W., Mantzaris G.J., Kornbluth A., Rachmilewitz D. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(15): 1383-95.

REFERENCES

К ст. С.Н. Пузина и соавт.



Ранжирование показателей заболеваемости на 100 тыс. населения в возрасте старше 18 лет.

К ст. И.Г. Бакулина и соавт.



Рис. 6. Частота осложнений БК у пациентов Регистра.

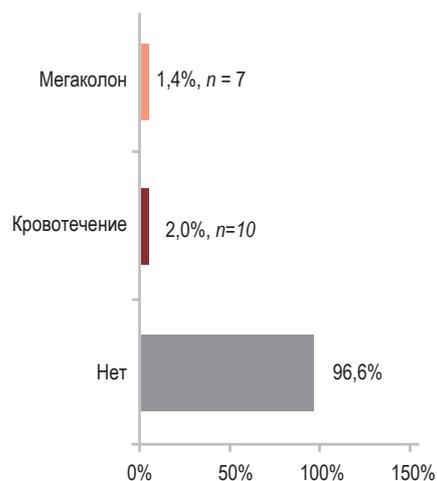


Рис. 7. Частота осложнений ЯК у пациентов Регистра.