

Длительная терапия язвенного колита инфликсимабом в реальной клинической практике

О.В. КНЯЗЕВ¹, А.И. ПАРФЕНОВ¹, А.В. КАГРАМАНОВА¹, И.Н. РУЧКИНА¹, П.Л. ШЕРБАКОВ¹,
Н.К. ШАХПАЗЯН², К.К. НОСКОВА¹, Т.И. ИВКИНА¹, С.Г. ХОМЕРИКИ¹

¹ГБУЗ Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

²ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Ретроспективная оценка эффективности длительного лечения инфликсимабом (ИФЛ) больных с рефрактерными формами язвенного колита (ЯК).

Материалы и методы. В исследование включили 48 больных с рефрактерными формами ЯК, получавших ИФЛ с 2008 по 2014 г. Стероидозависимый или стероидорефрактерный ЯК установлен у 40 (83,3%) пациентов, у 8 (16,7%) отмечена рефрактерность к терапии азатиоприном или 6-меркаптопурином. У 7 пациентов в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) обнаружены ДНК цитомегаловируса. Противовирусную терапию получал 1 больной. Индукционная терапия ИФЛ заключалась в применении ИФЛ в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях, после чего продолжали поддерживающую терапию каждые 8 нед.

Результаты. После проведения индукционного курса ИФЛ 3 (6,3%) больных не ответили на терапию и были исключены из исследования. Из 45 больных, ответивших на терапию, 25 (55,5%) до настоящего времени продолжают получать ИФЛ в дозах 5 мг/кг через каждые 8 нед и находятся в состоянии клинической ремиссии; 4 (8,8%) пациента получают интенсифицированную терапию ИФЛ. Изначально комбинированную терапию ИФЛ + иммуносупрессор получали 23 больных, монотерапию ИФЛ — 22. У 5 (11,1%) больных наблюдалось ускользание эффекта от проводимой терапии, что потребовало ее интенсификации. У 4 (8,8%) пациентов на фоне усиления терапии ИФЛ сохраняется ремиссия, в одном (2,2%) случае выполнена колэктомия. Вторичная потеря ответа на ИФЛ, непереносимость ИФЛ, развитие тяжелых инфекционных осложнений, не позволивших дальнейшее проведение поддерживающей терапии ИФЛ, сформировались у 11 (24,4%) пациентов, 5 (11,1%) прекратили терапию в связи с исключением из списка по дополнительному льготному обеспечению лекарственными средствами. Поддерживающая терапия ИФЛ оказалась успешной на протяжении 64 мес у 29 (64,4%) из 45 пациентов, на протяжении 64 мес при условии повышения ее интенсивности в случае необходимости.

Заключение. Длительное применение ИФЛ при ЯК подтвердило его высокую эффективность в достижении клинического ответа, индукции клинической ремиссии, способности к заживлению СОТК и поддержании ремиссии.

Ключевые слова: язвенный колит, инфликсимаб, стероидозависимость, стероидорезистентность, цитомегаловирусная инфекция, глубокая эндоскопическая ремиссия.

Long-term infliximab therapy for ulcerative colitis in real clinical practice

O.V. KNYAZEV¹, A.I. PARFENOV¹, A.V. KAGRAMANOVA¹, I.N. RUCHKINA¹, P.L. SHCHERBAKOV¹,
N.K. SHAKHPAZYAN², K.K. NOSKOVA¹, T.I. IVKINA¹, S.G. KHOMERIKI¹

¹Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

Aim. To retrospectively evaluate the efficiency of long-term infliximab (INF) therapy in patients with refractory ulcerative colitis (UC).

Subjects and methods. The investigation enrolled 48 patients with refractory UC who had taken IFL in 2008 to 2014. Steroid-dependent or steroid-refractory UC was established in 40 (83.3%) patients; 8 (16.7%) were noted to be refractory to therapy with azathioprine or 6-mercaptopurine. Cytomegalovirus DNA was identified in the biopsy specimens of the large intestinal mucosa (LIM) from 7 patients. One patient received antiviral therapy. Induction therapy with IFL was in its administration in a dose of 5 mg/kg at 0, 2, and 6 weeks, then maintenance therapy was continued every 8 weeks.

Results. After an IFL induction cycle, 3 (6.3%) patients were unresponsive to therapy and were excluded from the investigation. At present, 25 (55.5%) of the 45 patients who have responded to the therapy continue to take IFL 5 mg/kg every 8 weeks and are in clinical remission; 4 (8.8%) patients receive intensified IFL therapy. Initially 23 patients received combined therapy with IFL + an immunosuppressive drug; 22 had IFL monotherapy. Escape from the effect of the performed therapy was observed in 5 (11.1%) patients, which required its intensification. The intensified therapy resulted in sustained remission in 4 (8.8%) patients; colectomy was carried out in one (2.2%) case. Secondary loss of response to IFL, its intolerance, development of severe infectious complications, which did not allow for further maintenance therapy with IFL, were seen in 11 (24.4%) patients; 5 (11.1%) stopped the therapy because they had been excluded from the additional drug subsidy list. Maintenance therapy with IFL proved successful during 64 months in 29 (64.4%) of the 45 patients and during 64 months if its intensity, when the occasion required, was enhanced.

Conclusion. The long-term use of IFL in UC confirmed its high efficacy in achieving clinical response, in inducing a clinical remission and its capacity to heal LIM, and in sustaining remission.

Keywords: ulcerative colitis, infliximab, steroid-dependence, steroid-resistance, cytomegalovirus infection, deep endoscopic remission.

АЗА — азатиоприн
 АТИ — антитела к инфликсимабу
 БК — болезнь Крона
 ВЗК — воспалительное заболевание кишечника
 ГКС — глюкокортикостероиды
 ИО — инфекционное осложнение
 ИС — иммуносупрессор
 ИФЛ — инфликсимаб
 ОР — относительный риск

ПЦР — полимеразная цепная реакция
 СОТК — слизистая оболочка толстой кишки
 СРБ — С-реактивный белок
 ЦМВ — цитомегаловирус
 ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
 ЯК — язвенный колит
 95% ДИ — 95% доверительный интервал
 5-АСК — 5-аминосалициловая кислота
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее иммунное воспалительное заболевание толстой кишки, при котором требуется длительная терапия с целью поддержания ремиссии. Большинство пациентов принимают препараты месалазина с положительной динамикой, но 25–35% больных не отвечают на эту терапию и им необходимо лечение глюкокортикостероидами (ГКС), иммуносупрессорами (ИС), включая инфликсимаб (ИФЛ) и циклоспорин [1]. Альтернативой служит выполнение колэктомии, после которой наступает выздоровление, но в виду низкого качества жизни и страха больных перед необходимостью жить с постоянной илеостомой хирургическое лечение применяется только при осложнениях и тяжелых формах, не отвечающих на терапевтическое лечение.

Инфликсимаб является химерным моноклональным иммуноглобулином G₁, антителом против α -фактора некроза опухоли (α -ФНО), которое, обладая высоким сродством к свободному и соединенному с мембраной колонцитов α -ФНО, связывает и нейтрализует его. Препарат вызывает лизис лимфоцитов воспалительного инфильтрата, усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов и тем самым уменьшает активность воспаления слизистой оболочки кишки [2–4].

В крупных контролируемых рандомизированных и когортных исследованиях продемонстрировано, что ИФЛ безопасен и эффективен для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ЯК и болезнью Крона (БК). Показано, что клинико-эндоскопическая ремиссия достигается у 35% больных ЯК и у 33% пациентов с БК [5, 6]. Однако ряд больных не отвечают на индукцию ИФЛ, а у некоторых эффект от антицитокиновой терапии с течением времени исчезает. Поэтому почти 60% больных ЯК требуется или повышение дозы ИФЛ или уменьшение интервала между инфузиями [7–9].

Азатиоприн (АЗА) и 6-меркаптопурин (6-МП) способствуют повышению эффективности терапии ИФЛ

[10]. Однако комбинированная терапия иммуномодуляторами и препаратом анти-ФНО чаще приводит к развитию побочных эффектов и нежелательных явлений. Поэтому ее можно назначать только по строгим показаниям, а больные, получающие два ИС, должны находиться под жестким контролем [11].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что имеются большие различия между результатами рандомизированных клинических исследований и результатами терапии в клинической практике [12, 13]. Клинический анализ практического применения тех или иных лекарственных препаратов либо технологий может служить источником данных, необходимых для фактической оценки полноты и качества оказываемых медицинских услуг, а их анализ позволяет сопоставить клиническую практику ведения пациентов, учитывающую реальную картину в популяции, гетерогенность групп пациентов, с так называемыми «золотыми стандартами» лечения — рандомизированными клиническими исследованиями.

Цель нашей работы — ретроспективная оценка результатов лечения больных ЯК, длительно получающих ИФЛ, безопасности этой терапии, необходимости ее коррекции и выявления предикторов ответа на нее.

Материалы и методы

В исследование включили 48 пациентов с рефрактерным ЯК, получавших ИФЛ в отделении патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ (ЦНИИГ) с марта 2008 г. по сентябрь 2014 г. Диагноз ЯК подтвержден с помощью колоноскопии, ирригграфии, гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (СОТК).

Средний возраст больных составлял 33,2 года (от 17 до 68 лет), средняя продолжительность заболевания в начале терапии ИФЛ — 8 лет (от 6 месяцев до 22 лет). Мужчин было 26, женщин — 22. Не курили 36 (75%) пациентов, 12 (25%) были курильщиками. Клинические и демографические характеристики больных представлены в **табл. 1**.

Концентрацию гемоглобина и альбумина измеряли до начала терапии ИФЛ, концентрацию С-реактивного белка (СРБ) — на 0 и 2-й неделях после первого введения ИФЛ, в дальнейшем — при каждом последующем введении.

Цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) выявляли путем определения антигенов в крови и с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах СОТК (определение ЦМВ-ДНК в СОТК). Выявление ЦМВ-ДНК в биообразцах проводили методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Для выделения ДНК из биообразцов и проведения ПЦР использовали наборы производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора ДНК-сорб-В и АмплиСенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL. ПЦР с детекцией продуктов амплификации в реальном времени осуществляли на термоциклере

Контактная информация:

Князев Олег Владимирович — д.м.н., зав. отд.-нием воспалительных заболеваний кишечника; тел.: +7(909)691-1016; e-mail: oleg7@bk.ru

Сведения об авторах:

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника

Каграманова Анна Валерьевна — к.м.н., с.н.с. отд.-ния воспалительных заболеваний кишечника

Щербаков Петр Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. внутриспросветной эндоскопии

Ручкина Ирина Николаевна — д.м.н., в.н.с. отд.-ния воспалительных заболеваний кишечника

Шахпазян Николай Константинович — к.м.н., н.с. лаб. клинической цитологии

Ивкина Татьяна Ивановна — м.н.с. отд.-ния диагностики, реабилитации и апиператии

Носкова Карина Кадиевна — к.м.н., зав. клинико-диагностической лаб.

Хомерики Сергей Германович — д.м.н., проф., зав. отд. патоморфологии

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики обследованных больных ЯК

| Характеристика | Значение |
|---|---------------------|
| Пол (м/ж) | 26 (54,1)/22 (45,9) |
| Возраст, годы | 36,2±12,6 |
| Длительность заболевания, годы | 7,4±3,0 |
| Индекс Рахмилевича (клинический), баллы | 10,8±0,4 |
| Индекс Мейо (эндоскопический), баллы | 6,9±0,2 |
| Характер течения: | |
| острое | 2 (4,1) |
| хроническое непрерывное | 30 (62,5) |
| хроническое рецидивирующее | 16 (33,4) |
| Распространенность поражения: | |
| левосторонний колит | 19 (39,6) |
| тотальный колит | 29 (60,4) |
| Сопутствующая терапия: | |
| препараты 5-АСК | 42 (87,5) |
| ГКС | 26 (54,1) |
| АЗА/меркаптопурин | 23 (47,9) |
| ЦМВИ | 7 (14,6) |

Примечание. Здесь и в табл. 2—5 данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего или абсолютного числа больных (%).

RotorGen 3000 («Corbet», Австралия). Условия амплификации (количество циклов, температурный режим, параметры детекции продуктов амплификации) и интерпретация данных проведены согласно инструкции и методическим рекомендациям к наборам реагентов. Сопутствующая ЦМВИ определялась как положительный результат хотя бы одного из указанных анализов, согласно рекомендациям ЕССО.

Рефрактерный ЯК констатировали 1) в отсутствие клинического ответа на ежедневную дозу, эквивалентную 1 мг/кг/сут преднизолона 30 мг в течение 2 нед (стероидорезистентность); 2) в случае увеличения активности болезни при снижении дозы ГКС ниже дозы, эквивалентной 10—15 мг преднизолона в сутки в течение 3 мес от начала лечения или возникновении рецидива болезни в течение 3 мес после окончания лечения ГКС (стероидозависимость); 3) при потере клинического ответа на прием тиопуринов — АЗА или 6-МП, при дозах 2,0—1,5 мг/кг массы тела, и/или снижении уровня лейкоцитов менее 4000/л (иммуносупрессивный рефрактерный ЯК).

Активность ЯК оценивали согласно клиническому индексу шкалы Рахмилевича. Степень заживления СОТК определяли по эндоскопической шкале Мейо перед каждой инфузией. Критерием эффективности лечения служило снижение индексов клинической и эндоскопической активности. Результат лечения считали отличным при снижении оценок по шкалам клинической и эндоскопической ремиссии до 0. Хороший результат соответствовал 0 по шкале клинической ремиссии и 0—1-й степени активности процесса по эндоскопической картине; удовлетворительный результат — стихание процесса по клиническим и эндоскопическим данным или наступление ремиссии по одному из показателей, но отсутствие ее по другому; неудовлетворительный результат — отсутствие положительной динамики, сохранение основных симптомов.

Индекс Рахмилевича до начала лечения находился в пределах от 8 до 18 баллов и в среднем составлял 10,8±0,4 балла. У всех 48 пациентов наблюдались симптомы средней и тяжелой степени по критериям Truelove и Witts. Индекс Мейо находился в пределах от 5 до 10 баллов и в среднем составил 6,9±0,2 балла. У 29 (60,4%) больных установлено тотальное и у 19 (39,6%) — левостороннее поражение толстой кишки.

По характеру течения больные ЯК распределялись следующим образом: острое течение — у 2 (4,1%), хроническое непрерывное течение — у 30 (62,5%), хроническое рецидивирующее течение — у 16 (33,4%).

Стероидозависимый или стероидорефрактерный ЯК установлен у 40 (83,3%) пациентов, у 8 (16,7%) — рефрактерность к терапии ИС — АЗА и 6-МП. До начала терапии ИФЛ 42 больных лечились препаратами 5-АСК, 26 получали ГКС, 23 — тиопурины. У 7 пациентов в биоптатах СОТК обнаружены ДНК ЦМВ. Один из них получал противовирусную терапию.

Индукционная терапия заключалась в инфузии ИФЛ в дозе 5 мг/кг на 0, 2 и 6-й неделях, после чего продолжали поддерживающую терапию каждые 8 нед. Перед началом лечения все пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных, прошли обследование для выявления скрытых форм туберкулеза. Протокол исследования соответствовал Хельсинкской декларации по правам человека.

На первом этапе больных разделили на 2 группы: ответивших и не ответивших на терапию ИФЛ в течение 8 нед после начала лечения. Клинический ответ считали положительным, если индекс Рахмилевича становился менее 4. В последующем мы выделили больных, которым потребовалось повышение дозы до 10 мг/кг/ или уменьшение интервалов введения до 4 нед и больных, сохраняющих ремиссию на дозе 5 г/кг массы тела.

Оценка эффективности. Долговременную эффективность терапии ИФЛ оценивали у 45 больных, ответивших на терапию ИФЛ.

Для определения роли заживления СОТК мы сравнивали частоту рецидивов ЯК у пациентов в зависимости от степени восстановления СОТК. Оценку осуществляли на 3, 6, 12, 24, 36, 48 и 60-м месяце после начала терапии ИФЛ.

Оценивали наличие или отсутствие ЦМВ, уровень альбумина в сыворотке крови и концентрацию СРБ в начале терапии ИФЛ, затем через 2 нед после ее начала уровень гемоглобина в сыворотке крови в качестве прогностических факторов клинической ремиссии в ответ на индукционную терапию ИФЛ и необходимость интенсификации терапии ИФЛ в процессе лечения больных ЯК.

Кроме того, оценивали эффективность комбинированного применения ИФЛ и ИС путем сравнения частоты поддержания ремиссии у пациентов, получавших ИФЛ, и ИФЛ в сочетании с ИС.

Результаты и обсуждение

Течение ЯК у пациентов после начала терапии ИФЛ.

После проведения индукционного курса 45 из 48 пациентов ответили на терапию и продолжили поддерживающее лечение ИФЛ по схеме. Не ответили на индукционную терапию ИФЛ 3 (6,3%). У 2 больных после двух инфузий ИФЛ выполнена колэктомия. Один из них оперирован по экстренным показаниям в связи с внезапно развившимся кишечным кровотечением. У второго выполнена плановая колэктомия в связи с прогрессирующим ухудшением состояния, продолжавшейся кровавой диареей, анемией, лейкоцитозом, повышением СРБ, СОЭ и прокальцитонина. У третьей больной с тотальным гормонозависимым ЯК после двух инфузий ИФЛ повысилась температура тела до 38 °С, появились пузырьковые высыпания на губах и слизистой оболочке полости рта, сухой кашель. В сыворотке крови обнаружена ДНК ЦМВ до 1,05 lg/10⁵ клеток, в биоптате СОТК — 4,64 lg/10⁵ клеток. Противовирусная терапия оказалась неэффективной: на фоне прогрессирующей легочной и сердечно-сосудистой недостаточности больная умерла от генерализованной ЦМВИ.

В общей сложности тяжелые инфекционные осложнения (ИО) перенесли 4 из 45 больных, получавших ИФЛ на протяжении 60 мес. Пневмония развилась у 1 (2,22%) больной, паратонзиллярный абсцесс — у 1 (2,22%), активация латентной туберкулезной инфекции произошла у 2 (4,44%) больных. Обострение хронических воспалительных заболеваний и нетяжелых ИО отмечено у 13 (28,8%) пациентов. В связи с этим пришлось увеличить интервалы между введением ИФЛ от 12 до 16 нед, а 2 больным с обо-

стрением туберкулезной инфекции отменить препарат и перевести на стандартную терапию препаратами 5-АСК.

Плановая колектомия выполнена у 4 (8,4%) больных. Из них 2 не ответили на индукционную терапию, а у 2 других произошла вторичная потеря ответа на антицитокиновую терапию через 24 и 30 мес (прогрессировали диарея с увеличением количества крови в стуле и анемия), причем в одном случае ответ потерян при одновременном увеличении дозы до 10 мг/кг массы тела и уменьшении интервалов между введением препарата до 4 нед.

У 4 (8,8%) из 45 больных потребовалось увеличить интервалы между введением препарата до 16 нед в связи с появлением ИО. В 3 случаях в ответ на повторное введение ИФЛ развилась аллергическая реакция в виде бронхоспазма, снижения артериального давления, крапивницы и отека Квинке, что обусловило необходимость отмены препарата. У 3 больных лечение продолжено другим ингибитором α -ФНО. Основанием послужили низкая концентрация препарата в крови, повышенный уровень антител к ИФЛ (АТИ). У 5 пациентов ответ потерян на терапию анти-ФНО, что проявилось прогрессированием заболевания. Причиной послужило появление АТИ, нейтрализующих терапевтический эффект препарата, или низкая концентрация ИФЛ в организме. Таким образом, в среднем через 28 мес у 8 (17,8%) больных потребовалось перейти на терапию другим генно-инженерным биологическим препаратом. Им был назначен голimumаб.

Другие 45 пациентов продолжали получать ИФЛ на протяжении от 8 до 64 мес, но у 2 (4,44%) из них в среднем через 18 мес потребовалось увеличить дозу в 2 раза, а 2 (4,44%) сократить интервалы между инфузиями в 2 раза в связи с потерей ответа на стандартную терапию, в 1 (2,22%) случае одновременно увеличили дозу ИФЛ до 10 мг/кг массы тела и уменьшили интервалы между введением препарата до 4 нед. Интенсификация терапии ИФЛ оказалась успешной у 4 больных, клиническая ремиссия продолжается по настоящее время. В одном случае, как указывалось ранее, выполнена плановая колектомия.

Прекратили получение препарата по дополнительному льготному обеспечению и переведены на стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-АСК 5 (11,1%) пациентов.

В общей сложности ремиссия у 29 (64,4%) из 45 пациентов, ответивших на поддерживающую терапию ИФЛ, в том числе модифицированную, продолжалась в течение 64 мес (см. рисунок).

Анализ демографической и клинической характеристики пациентов, ответивших и не ответивших на индукционную терапию ИФЛ, позволил выявить статистически значимые прогностические ответы на терапию. Наличие ЦМВ является неблагоприятным фактором. ДНК вируса в биоптатах СОТК выявлена у всех 3 больных, не ответивших на индукционную терапию ИФЛ ($p=0,001$).

Благоприятными факторами ответа на антицитокиновую терапию являются уровень гемоглобина в сыворотке крови >100 г/л до начала терапии, содержание альбумина в сыворотке >35 г/л в начале терапии ИФЛ, снижение уровня СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ИФЛ ($p=0,006$; $p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). В то же время мы не отметили статистически значимой связи между ответом на терапию ИФЛ и полом ($p=0,34$), возрастом ($p=0,9$), индексами клинической ($p=0,98$) и эндоско-

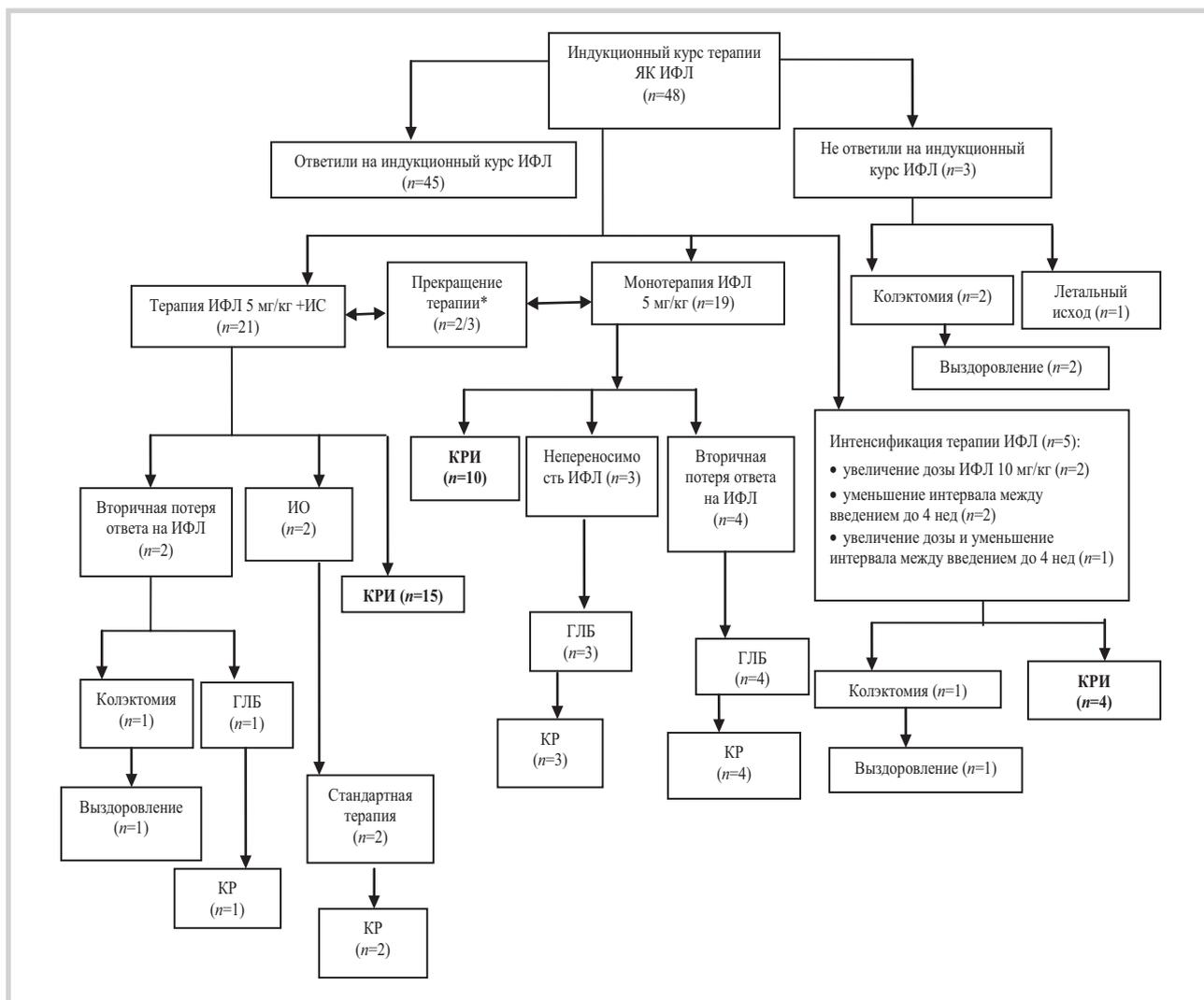
пической ($p=0,27$) активности ЯК, длительностью заболевания ($p=0,6$), распространенностью поражения ($p=0,7$), сопутствующей и предшествующей терапии ($p=0,9$), а также повышенным уровнем СРБ в момент начала терапии ($p=0,71$) (табл. 2).

По результатам многочисленных исследований, в некоторых случаях ЦМВ может быть маркером тяжести заболевания и активности воспалительного процесса [14]. В нашем исследовании установлена связь между ЦМВ и рецидивом ЯК, при котором требуется интенсификация терапии ИФЛ ($p=0,02$). При исходной гипоальбуминемии также отмечается снижение эффективности ИФЛ и потребность в интенсификации терапии ($p=0,03$). Ответ на терапию, характеризующийся снижением уровня СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ИФЛ, является достоверным признаком хорошего и стойкого ответа на терапию ИФЛ в дозе 5 мг/кг массы тела ($p=0,012$).

Мы не отметили статистически значимой связи между потерей ответа, требующего модификации терапии ИФЛ, и полом ($p=0,68$), возрастом ($p=0,07$) и индексами клинической ($p=0,8$) и эндоскопической ($p=0,79$) активности ЯК, а также длительностью заболевания ($p=1,0$), распространенностью поражения ($p=0,5$), сопутствующей и предшествующей терапии ($p=0,5$) (табл. 3).

Для определения влияния степени восстановления СОТК на клиническое течение ЯК у пациентов, получающих ИФЛ, мы сравнили частоту рецидивов у 36 пациентов с глубокой эндоскопической ремиссией, ответивших на терапию ИФЛ на 8-й неделе после начала лечения (1-я группа) и у 9 пациентов, не достигших заживления СОТК (2-я группа) в разные сроки наблюдения. Через 6 мес обострение ЯК отмечено у 1 больного 2-й группы. У больных 1-й группы рецидивов не было ($p=0,45$). Через год учащение стула, появление крови в кале, эпизоды повышения температуры тела отмечены у одного больного 1-й группы и у 3 больных 2-й группы (относительный риск — ОР 0,08 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,01 до 0,71; $p=0,026$). Через 2 года только у 2 (5,6%) пациентов 1-й группы произошло ускользание эффекта от терапии. Во 2-й группе обострение ЯК отмечено у 4 (44,4%) больных (ОР 0,13 при 95% ДИ от 0,03 до 0,85; $p=0,01$). Через 3 года частота рецидивов ЯК в группах больных выглядела следующим образом: 4 (11,2%) рецидива в 1-й группе, 5 (55,5%) — во 2-й группе (ОР 0,2 при 95% ДИ от 0,07 до 0,6; $p=0,01$). Спустя 4 года в 1-й группе рецидив наблюдался у 7 (19,4%), во 2-й группе — у 7 (77,7%) (ОР 0,25 при 95% ДИ от 0,12 до 0,53; $p=0,003$). Через 5 лет рецидив произошел у 7 (19,4%) больных 1-й группы и у всех 9 больных 2-й группы (ОР 0,19 при 95% ДИ от 0,1 до 0,38; $p=0,00004$). Таким образом, полное заживление СОТК достоверно снижает риск развития рецидива ЯК на протяжении всего периода наблюдения (табл. 4).

Эффективность и безопасность комбинированной и монотерапии ИФЛ. Из 45 пациентов, которые ответили на индукционную терапию ИФЛ, 23 (51,1%) в течение всего периода наблюдения получали комбинированную терапию ИФЛ+ИС (1-я группа), а 22 (48,9%) — монотерапию ИФЛ (2-я группа). Через 6 мес обострение ЯК произошло у 1 (4,5%) больного 2-й группы. У больных 1-й группы рецидивов не было ($p=0,9$). Через год у 1 (4,3%) больного 1-й группы и у 3 (13,6%) 2-й группы появилась диарея с примесью крови, эпизоды повышения температуры тела (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,04 до 2,84; $p=0,56$). Через 2 года у 2 (8,6%) боль-



Клиническое течение ЯК у больных, получающих ИФЛ (60 мес наблюдения).

*— терапия прекращена по социальным показаниям. КР — клиническая ремиссия; ГЛБ — голимумаб; КРИ — клиническая ремиссия на фоне приема ИФЛ.

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, ответивших и не ответивших на индукционную терапию ИФЛ

| Характеристика | Пациенты, ответившие на терапию (n=45) | Пациенты, не ответившие на терапию (n=3) | p |
|---|--|--|-------|
| Пол (м/ж) | 24 (53,3)/21(46,7) | 2 (66,6)/1 (33,4) | 0,34 |
| Возраст, годы | 37,2±13,7 | 45,6±18 | 0,9 |
| Длительность заболевания, годы | 7,2±3,1 | 1,2±0,76 | 0,6 |
| Индекс Рахмилевича (клинический), баллы | 10,9±2,6 | 10,8±2,6 | 0,98 |
| Индекс Мейо (эндоскопический), баллы | 6,97±1,3 | 6,9±1,3 | 0,27 |
| Распространенность поражения: | | | |
| левосторонний колит | 18 (40) | 1(33,4) | 0,7 |
| тотальный колит | 27 (60) | 2(66,6) | |
| Сопутствующая терапия: | | | |
| препараты 5-АСК | 40 (88,9) | 2 (66,6) | 0,9 |
| ГКС | 24 (53,3) | 2 (66,6) | 0,8 |
| АЗА/меркаптопурин | 22 (48,9) | 1 (33,4) | 0,9 |
| ЦМВИ | 5 (11,1) | 3 (100) | 0,001 |
| Гемоглобин в сыворотке крови >100 г/л в начале терапии ИФЛ | 38 (84,4) | 0 | 0,006 |
| Содержание альбумина в сыворотке >35 г/л в начале терапии ИФЛ | 34 (75,5) | 0 | 0,02 |
| Уровень СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ИФЛ | 33 (73,3) | 0 | 0,04 |

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов, находящихся в клинической ремиссии или перенесших рецидив ЯК на фоне терапии ИФЛ по стандартной схеме

| Характеристика | Клиническая ремиссия на фоне терапии ИФЛ 5 мг/кг (n=25) | Рецидив ЯК, требующий усиления терапии ИФЛ (n=5) | p |
|---|---|--|-------|
| Пол (м/ж) | 15 (60)/10 (40) | 3 (60)/2 (40) | 0,68 |
| Возраст, годы | 34,9±11,05 | 46,7±10,3 | 0,07 |
| Длительность заболевания, годы | 9,3±3,1 | 9,25±5,6 | 1,0 |
| Индекс Рахмилевича (клинический), баллы | 10,1±2,4 | 9,8±1,6 | 0,8 |
| Индекс Мейо (эндоскопический), баллы | 7,1±1,4 | 6,9±1,3 | 0,79 |
| Распространенность поражения | | | |
| левосторонний колит | 7 (28) | 0 | 0,5 |
| тотальный колит | 18 (72) | 5 (100) | 0,44 |
| Сопутствующая терапия | | | |
| препараты 5-АСК | 25 (100) | 5 (100) | |
| ГКС | 22 (88) | 5 (100) | 0,87 |
| АЗА/меркаптопурин | 20 (80) | 4 (80) | 0,54 |
| ЦМВИ | 1 (4) | (80) | 0,02 |
| Гемоглобин в сыворотке >100 г/л в начале терапии ИФЛ | 19 (76) | 0 | 0,006 |
| Содержание альбумина в сыворотке >35 г/л в начале терапии ИФЛ | 20 (80) | 1 (20) | 0,03 |
| Уровень СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ИФЛ | 18 (72) | 0 | 0,012 |

Таблица 4. Частота рецидивов и клинической ремиссии на терапии ИФЛ

| Длительность наблюдения, мес | Пациенты с клинико-эндоскопической ремиссией после индукционного курса (заживление СОТК) ИФЛ (n=36) | | Пациенты с клинической ремиссией после индукционного курса ИФЛ (n=9) | | ОР | 95% ДИ | p |
|------------------------------|---|-----------|--|----------|------|-----------------|---------|
| | обострение/потеря ответа | ремиссия | обострение/потеря ответа | ремиссия | | | |
| 3 | 0 | 36/(100) | 0 | 9/(100) | — | — | — |
| 6 | 0/(0%) | 36/(100) | 1/(11,1) | 8/(88,9) | — | — | 0,45 |
| 12 | 1/(2,8) | 35/(97,2) | 3/(33,3) | 6/(66,7) | 0,08 | От 0,01 до 0,71 | 0,026 |
| 24 | 2/(5,6) | 34/(94,4) | 4/(44,4) | 5/(55,6) | 0,13 | От 0,03 до 0,85 | 0,01 |
| 36 | 4/(11,2) | 32/(88,8) | 5/(55,5) | 4/(44,5) | 0,2 | От 0,07 до 0,6 | 0,01 |
| 48 | 7/(19,4) | 29/(80,6) | 7/(77,7) | 2/(22,3) | 0,25 | От 0,12 до 0,53 | 0,003 |
| 60 | 7/(19,4) | 29/(80,6) | 9/(100) | 0 | 0,19 | От 0,1 до 0,38 | 0,00004 |

ных 1-й группы и у 4 (18,8%) больных 2-й группы наблюдалось ускользание эффекта от терапии (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,1 до 2,35; p=0,6). Через 3 года частота рецидивов ЯК в группах больных выглядела следующим образом: 3 (13%) в 1-й группе, 6 (27,3%) рецидивов ЯК во 2-й группе (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,14 до 1,68; p=0,41). Через 4 года рецидив в 1-й группе произошел у 3 (13%) больных, во 2-й группе — у 11 (50%) (ОР 0,26 при 95% ДИ от 0,08 до 0,81; p=0,02), через 5 лет — у 4 (14,4%) больных 1-й группы (4/19) и у 12 (54,5%) больных 2-й группы (ОР 0,32 при 95% ДИ от 0,12 до 0,84; p=0,02). Следовательно, длительная комбинированная терапия ИФЛ и ИС достоверно снижает риск развития рецидивов ЯК (табл. 5).

Таким образом, эффективность индукционного курса терапии ИФЛ в российской популяции больных ЯК, рефрактерных к другим методам лечения, оказалась достаточно высокой и составила 93,75%. Положительная клиническая и клинико-эндоскопическая динамика наблюдалась у всех больных, ответивших на препарат. Достижение и поддержание клинической и клинико-эндоскопической ремиссии ЯК при длительной терапии ИФЛ в течение 5 лет наблюдения составило 64,4%. Достоверными прогностическими факторами положительного ответа на ан-

титокиновую терапию являются уровень гемоглобина в сыворотке крови >100 г/л, содержание альбумина в сыворотке >35 г/л в начале терапии ИФЛ, снижение уровня СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ИФЛ. Наличие ЦМВ в биоптате СОТК служит неблагоприятным прогностическим фактором ответа на терапию ИФЛ.

При проведении поддерживающей терапии потеря ответа на антицитокинную терапию связана с наличием ЦМВ в биоптате СОТК, исходной гипоальбуминемией, отсутствием снижения уровня СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ИФЛ. Мы не отметили достоверной связи между отсутствием ответа и потерей ответа, при котором требуется изменение терапии ИФЛ, и полом, возрастом, индексами клинической и эндоскопической активности ЯК, длительностью заболевания, распространенностью поражения, сопутствующей и предшествующей терапии, исходным уровнем гемоглобина.

В проведенном исследовании мы получили результаты, демонстрирующие, что восстановление СОТК, соответствующее глубокой ремиссии, достоверно влияет на ее продолжительность и частоту рецидивов ЯК. За 60 мес наблюдения у 80,6% больных с полностью восстановившейся СОТК сохранялась ремиссия заболевания, в то время

Таблица 5. Частота развития рецидивов и клинической ремиссии ЯК на фоне комбинированной и монотерапии ИФЛ

| Длительность наблюдения, мес | Пациенты, получающие комбинированную терапию ИФЛ+ИС (n=23) | | Пациенты получающие монотерапию ИФЛ (n=22) | | ОР | 95% ДИ | p |
|------------------------------|--|-----------|--|-----------|------|-----------------|------|
| | обострение/потеря ответа | ремиссия | обострение/потеря ответа | ремиссия | | | |
| 3 | 0 | 23 (100) | 0 | 22 (100) | — | — | — |
| 6 | 0 | 23 (100) | 1 (4,5) | 21 (95,5) | — | — | 0,9 |
| 12 | 1 (4,3) | 22 (95,7) | 3 (13,6) | 19 (86,4) | 0,32 | От 0,04 до 2,84 | 0,56 |
| 24 | 2 (8,6) | 21 (91,4) | 4 (18,8) | 18 (81,2) | 0,48 | От 0,1 до 2,35 | 0,6 |
| 36 | 3 (13) | 20 (87) | 6 (27,3) | 16 (72,7) | 0,42 | От 0,14 до 1,68 | 0,41 |
| 48 | 3 (13) | 20 (87) | 11 (50) | 11 (50) | 0,26 | От 0,08 до 0,81 | 0,02 |
| 60 | 4 (17,4) | 19 (82,6) | 12 (54,5) | 10 (55,5) | 0,32 | От 0,12 до 0,84 | 0,02 |

как у всех больных с воспалительными изменениями СОТК произошел рецидив ЯК.

Длительный прием ИФЛ в комбинации с ИС достоверно снижает риск развития рецидивов ЯК, что демонстрируют статистически значимые результаты, полученные через 4 и 5 лет наблюдения. Следует отметить, что комбинированная терапия ИФЛ+ИС снижает риск развития аллергических реакций, уменьшает риск потери ответа на препарат, однако повышает риск развития инфекционных осложнений, но это не противоречит международным данным [10, 15].

ЛИТЕРАТУРА

- Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, Rossman R, Saibil F, Lariviere L: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1997;112:1069-1077.
- Feagan BG. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2000;14:C-6B.
- Rutgeerts P. A critical assessment of new therapies in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(suppl.):S177.QR. doi:10.1046/j.1440-1746.17.s1.1.x
- Targan SR. Biology of inflammation in Crohn's disease: mechanism of action of anti-TNF-therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2000;14(Suppl. C):13.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-2476. doi:10.1056/NEJMoa050516
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT I Study Group: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-1549.
- Panaccione R, Ghosh S: Optimal use of biologics in the management of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3:179-189. doi:10.1177/1756283X09357579
- Regueiro M, Siemanowski B, Kip KE, Pievy S: Infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1093-1099. doi:10.1002/ibd.20177
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S: Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1593-1610.
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marguez JR, Scott BB, Flint L, van Hoogstraten H, Chen AC, Zheng H, Danese S, Rutgeerts P: Combination therapy with infliximab, and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.052
- Moran GW, Debeau MF, Kaplan GG, Yang H, Seow CH, Fedorak RN, Dieleman LA, Barkema HW, Ghosh S, Panaccione R, Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium: Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:434-442. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.026
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ: Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case-fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102:1126-1131.
- Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES: Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA*. 1998;279:1278-1281.
- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L: Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059-1065. doi:10.1007/s10620-010-1126-4
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492

Поступила 04.08.2015