

Опыт применения цертолизумаба пэгола в лечении пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями

И.Л. ХАЛИФ, Б.А. НАНАЕВА, М.В. ШАПИНА, А.В. ВАРДАНЯН

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность консервативного лечения больных болезнью Крона (БК) с перианальными поражениями.

Материалы и методы. В исследование включены 20 пациентов с БК с перианальными поражениями в виде свищей. До начала консервативной терапии 7 больным проведены дренирование гнойных затеков и установка латексной лигатуры. В ходе исследования все пациенты получали терапию препаратом цертолизумаба пэгол (ЦП) в течение года. На момент начала лечения и через 12 мес у пациентов проводилась оценка индекса активности БК, качества жизни по опросникам IBDQ, индекса активности перианальной болезни Крона (ИАПБК).

Результаты. Через год от начала терапии ЦП клиническая ремиссия достигнута у 8 (40%) пациентов, клинко-эндоскопическая ремиссия – в 7 (35%) наблюдениях, облитерация свищей прямой кишки – у 6 (30%) пациентов. Также отмечено снижение ИАПБК: средний показатель составил 3,6 балла по сравнению с 9,3 балла ($p<0,05$). Установлено повышение качества жизни пациентов: средний показатель качества жизни составил 182,2 балла по сравнению со 156 баллами ($p<0,05$).

Заключение. Настоящее исследование показало, что терапия ЦП эффективна в отношении БК с перианальными поражениями.

Ключевые слова: болезнь Крона, перианальные поражения, цертолизумаба пэгол.

Certolizumab pegol in treatment of Crohn's disease with perianal lesions

I.L. KHALIF, B.A. NANAEVA, M.V. SHAPINA, A.V. VARDANYAN

A.N. Ryzhikh State Scientific Centre of Coloproctology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To assess the effectiveness of conservative treatment of Crohn's disease (CD) with perianal lesions.

Materials and methods. The study included 20 patients with CD with perianal fistulae. Prior to the start of conservative therapy, 7 patients underwent fistulae drainage with seton placement. During the study, all patients received therapy with certolizumab pegol (CP) for a year. At the time of treatment initiation and after 12 months, the CD activity index, the quality of life according to IBDQ questionnaires and the perianal Crohn's disease activity index (PCDAI) were assessed.

Results. After a year of CP therapy, clinical remission was achieved in 8 (40%) patients, endoscopic remission in 7 (35%) patients, fistula closure in 6 (30%) patients. There was also a decrease in the PCDAI with the average score 3.6 points compared to 9.3 points ($p<0.05$) prior to the treatment. An improvement in the quality of life of patients was also established, the average quality of life index was 182,2 points compared to 156,0 points ($p<0.05$) prior to the treatment.

Conclusion. This study showed that CP therapy is effective in treatment of CD with perianal lesions.

Keywords: Crohn's disease, perianal lesions, certolizumab pegol.

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАПБК – индекс активности перианальной болезни Крона

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли- α

ЦП – цертолизумаба пэгол

Болезнь Крона (БК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным поражением, при котором в патологический процесс может вовлекаться любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Несомненной проблемой в лечении БК являются поражения анального канала и перианальной кожи. По данным литературы, длительность заболевания БК свыше 10 лет увеличивает риск развития перианальных поражений на 33%, а более 20 лет – до 50% [1, 2]. Перианальные поражения при БК имеют весьма широкое распространение, частота их встречаемости составляет 25–85% [2–5]. Важно отметить, что их формирование (в частности, параректальных свищей) является значительной социальной проблемой, которая приводит к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста [6].

До недавнего времени хирургическое лечение было основным направлением в лечении свищей при БК, однако

наиболее частым его осложнением, особенно при обширном иссечении свищей, является развитие анального недержания [3, 7]. На сегодняшний день при отсутствии осложнений, требующих хирургического вмешательства, проводятся консервативные методы лечения [5, 8]. В то же время не существует универсального подхода к консервативной терапии БК с перианальными поражениями. Большинству пациентов назначается иммуносупрессивная терапия, а в тяжелых случаях возникает необходимость проведения лечения гормональными и антибактериальными препаратами [9]. Хотя глюкокортикостероиды обладают мощным противовоспалительным действием и эффективны в отношении воспалительного процесса, они не приводят к заживлению свищей прямой кишки при БК [6]. Что касается антибактериальных препаратов, они широко используются в качестве краткосрочной терапии у больных БК со свищами прямой кишки. Однако, несмотря на их широкое применение, существует лишь ограниченное количество исследо-

ваний, демонстрирующих эффект у данных пациентов [10]. Иммуносупрессоры обладают хорошим эффектом в лечении воспалительного процесса в кишечнике, но данных об их эффективности у больных БК со свищами прямой кишки немного. Так, по данным метаанализа пяти контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность азатиоприна и 6-меркаптопурина, положительный эффект от проводимой терапии получен в 54% случаев по сравнению с 21% группы плацебо в течение 6 мес лечения (отношение шансов – ОШ – 0,4; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,5–13,2) [11]. В то же время у некоторых пациентов отмечается непереносимость этих препаратов [12], что требует проведения альтернативных методов лечения, в частности использования антагонистов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). Данные метаанализа эффективности этой группы препаратов (инфликсимаба, адалимумаба) при свищевой форме БК, в том числе и при свищах прямой кишки, продемонстрировали их эффективное применение. Суммарный анализ показал, что эти лекарственные средства более эффективны в облитерации свищей [13]. На сегодняшний день, наряду с инфликсимабом и адалимумабом, в России зарегистрирован препарат цертолизумаба пэгол (ЦП), который в связи с особенностями строения молекулы может демонстрировать иной профиль чувствительности по сравнению с другими анти-ФНО-препаратами [14].

В литературе описаны данные исследования PRECiSE 2 по определению сохраняющейся ремиссии БК с перианальными поражениями [14], включавшего 108 пациентов, которые получали индукционный курс ЦП 400 мг на 0, 2, 4-й неделях. Ответившие на данную терапию пациенты ($n=58$) рандомизированы на 2 группы: получавшие ЦП 400 мг ($n=28$) и получившие плацебо ($n=30$) каждые 4 нед с 8-й по 24-ю неделю. На 26-й неделе от момента начала лечения проводилась оценка закрытия свищей. Полное закрытие свищей отмечено у 36% пациентов в группе ЦП, по сравнению с 17% получавших плацебо ($p=0,038$).

В другом исследовании – FACTS II [15] – при оценке заживления свищей у пациентов на 6-й и 26-й неделях терапии авторами отмечено полное закрытие свищей у 36% больных на 6-й неделе и у 55% на 26-й неделе терапии ЦП.

Учитывая эти данные, а также отсутствие сведений об эффективности применения ЦП у больных БК с перианальными поражениями в российской популяции, нами проведена работа по оценке эффективности данной терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 20 пациентов с БК, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ ГНЦК им. А.Н. Рыжих Минздрава России с 2014 по 2016 г. Критериями включения в исследование были диагноз БК, установленный на основании критериев J. Lennard-Jones (табл. 1), а также наличие перианальных поражений в виде свищей.

В исследование не включались больные БК с перианальными поражениями в виде ректовагинальных свищей.

Программа обследования пациентов включала клинический осмотр, осмотр перианальной области, пальцевое ис-

Таблица 1. Критерии J. Lennard-Jones [16]

№	Критерий
1	Поражение любого отдела ЖКТ от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки
2	Прерывистый характер поражения
3	Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи
4	Фиброз: стриктуры
5	Лимфоидная ткань (гистология): афтозные язвы или трансмуральные скопления
6	Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки
7	Наличие саркоидных гранул (гистология)

Примечание. Наличие любых трех признаков или обнаружение саркоидных гранул в сочетании с любым другим признаком позволяет считать диагноз достоверным.

следование анального канала и ректороманоскопию, колоноскопию с биопсией, а также лучевые методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, малого таза, УЗИ ректальным датчиком, компьютерную томографию органов брюшной полости и малого таза, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза. У пациентов проводилась оценка индекса активности БК (индекс Беста), качества жизни по опросникам IBDQ и оценка индекса активности перианальной БК (ИАПБК) [17]. Данный индекс разработан в 1995 г. для подсчета активности перианальной БК и включает в себя 5 признаков, каждый из которых имеет градацию от 0 до 5 баллов (табл. 2).

Среди 20 пациентов с БК с перианальными поражениями было 10 (50%) мужчин. Возраст пациентов на момент госпитализации колебался от 20 до 54 лет, составив в среднем 29,15 года. По распространенности воспалительного процесса больные распределились следующим образом: у 2 (10%) пациентов – БК в форме илеита, у 6 (30%) пациентов – в форме колита и у 12 (60%) – в форме илеоколита.

Среди 20 больных БК состояние 8 при поступлении расценивалось как легкое, индекс Беста составил 254,38 (220–280) балла, у 11 пациентов – средней тяжести, индекс Беста равен 343,18 (310–430) балла, в одном случае – тяжелое, индекс Беста составил 480 баллов. По активности воспалительного процесса в кишке пациенты распределились следующим образом: минимальная активность воспалительного процесса – у 7 (35%), умеренная – у 10 (50%), и выраженная активность воспалительного процесса выявлена в 3 (15%) наблюдениях.

У всех пациентов имелись перианальные поражения в виде свищей, причем по характеру свищевого хода интра-

Сведения об авторах:

Халиф Игорь Львович – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. по изучению воспалительных заболеваний кишечника

Шапина Марина Владимировна – к.м.н., с.н.с. отд. по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника

Варданян Армен Восканович – к.м.н., н.с. отд. хирургии ободочной кишки

Контактная информация:

Нанаева Белла Александровна — к.м.н., н.с. отд. по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника; тел.: +7(905)423-90-76; e-mail: nanaeva1987@mail.ru

Таблица 2. Индекс активности перианальной БК (ИАПБК)

Признак	Баллы	Характеристика признака
Отделяемое	0	Отсутствие отделяемого
	1	Минимальное выделение слизи
	2	Умеренное слизистое или гнойное отделяемое
	3	Значительное отделяемое
	4	Микроскопическое присутствие кала
Боль и ограничение деятельности	0	Отсутствие ограничения деятельности
	1	Небольшой дискомфорт, отсутствие ограничения активности
	2	Умеренный дискомфорт, некоторое ограничение активности
	3	Значительный дискомфорт, значительное ограничение активности
	4	Сильная боль, строгое ограничение активности
Ограничение сексуальной активности	0	Отсутствие ограничения сексуальной активности
	1	Незначительное ограничение сексуальной активности
	2	Умеренное лимитирование сексуальной активности
	3	Значительное ограничение сексуальной активности
	4	Невозможность заниматься сексом
Тип перианальных поражений	0	Отсутствие перианальных поражений и разрастаний кожи
	1	Анальная трещина или разрыв слизистой оболочки
	2	<3 перианальных свищей
	3	>3 перианальных свищей
	4	Свищевое изъязвление анального сфинктера со значительным подрывом кожи
Степень инфильтрации	0	Отсутствие уплотнения
	1	Минимальное уплотнение
	2	Умеренное уплотнение
	3	Значительное уплотнение
	4	Явная флюктуация или абсцесс
Сумма		

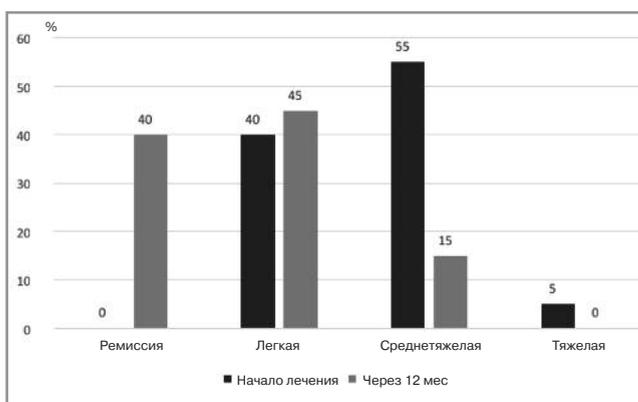


Рис. 1. Динамика тяжести заболевания пациентов.

сфинктерный свищ выявлен у 1 пациента (5%), трансфинктерные свищи – в 16 наблюдениях (80%) и экстрафинктерные – в 3 случаях (15%).

Всем 20 пациентам проводилась терапия препаратом ЦП. Индукционный курс проводился в дозе 400 мг подкожно на 0, 2, 4-й неделях. Поддерживающая терапия ЦП проводилась каждые 4 нед. Восемью (40%) пациентам, у которых терапия начата на фоне приема глюкокортикостероидов, снижение их дозировки проводилось по схеме до полной отмены. Продолжили прием азатиоприна в дозировке 2 мг/кг/сут 19 (95%) пациентов. До начала антицитокиновой терапии 7 (35%) пациентам потребовалось хирургическое вмешательство на промежности в связи с наличием гнойных затеков в параректальной клетчатке. Проводилось дренирование затеков и установка латексной лигатуры.

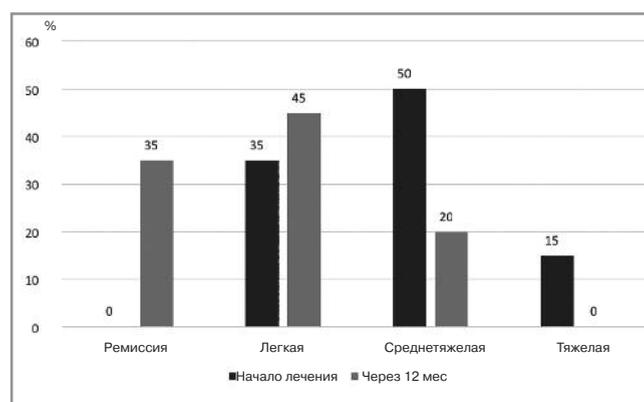


Рис. 2. Динамика эндоскопической активности у пациентов.

Результаты

Оценка эффективности терапии у всех пациентов определялась через 12 мес после ее начала.

Анализ тяжести заболевания по критериям индекса Беста через 12 мес от начала терапии показал уменьшение числа пациентов с тяжелой формой заболевания. Клиническая ремиссия достигнута в 8 (40%) наблюдениях, легкая атака отмечена у 9 (45%) пациентов, а среднетяжелая атака выявлена лишь в 3 (15%) наблюдениях (рис. 1).

Выраженность и динамику воспалительных изменений оценивали на основании эндоскопических данных (колоноскопия с илеоскопией). Так, клинико-эндоскопическая ремиссия при контрольном обследовании через 12 мес достиг-

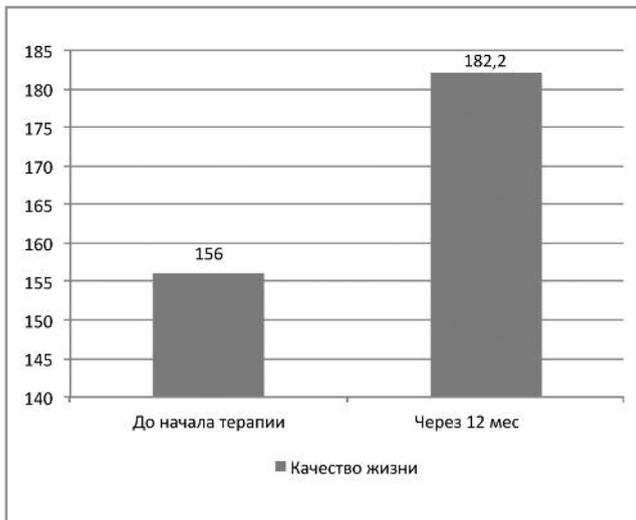


Рис. 3. Динамика среднего показателя качества жизни пациентов, баллы.

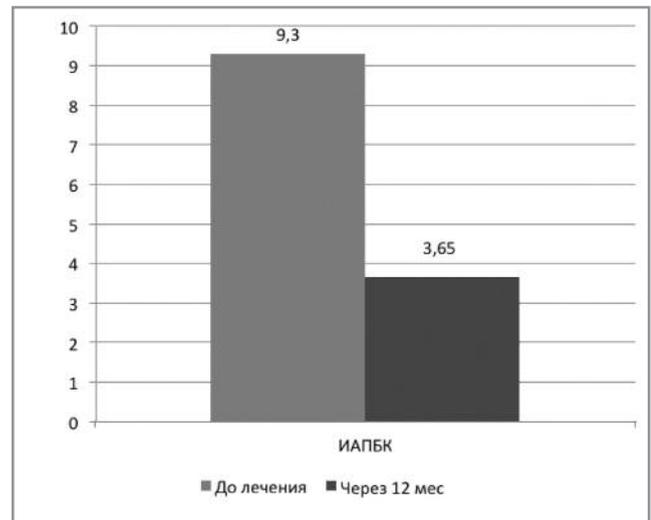


Рис. 4. Динамика ИАПБК, баллы.

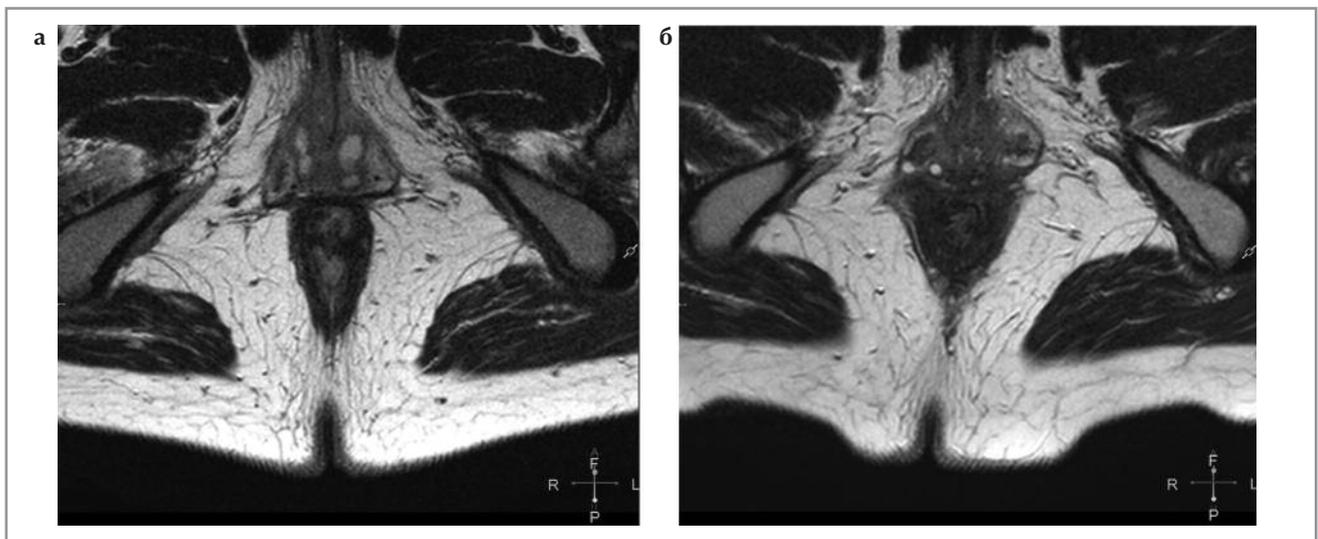


Рис. 5 (а, б). Динамика МРТ малого таза пациентки К., 26 лет, и/б 3176/15, и/б 2004/16. Диагноз: БК толстой кишки. Периаанальные поражения: передний и задний трансфинктерные свищи.

нута у 7 (35%) пациентов, минимальная активность воспалительного процесса выявлена в 9 наблюдениях (45%). Воспалительные изменения, характерные для умеренной активности, зарегистрированы у 4 (20%) пациентов (рис. 2).

При оценке качества жизни пациентов по опросникам IBDQ отмечено достоверное его улучшение у пациентов через 12 мес от начала терапии. Так, через 12 мес от начала терапии удовлетворительное качество жизни (от 101 до 150) имели лишь двое пациентов, по сравнению с 12 случаями на момент начала лечения ($p < 0,05$). В 10 наблюдениях отмечено хорошее качество жизни (от 151 до 199), по сравнению с 8 пациентами исходно ($p > 0,05$). Также в 8 случаях через 12 мес от начала терапии выявлено прекрасное качество жизни.

Средний показатель качества жизни через 12 мес терапии составил 182,2 балла, по сравнению со 156 баллами на момент начала лечения ($p > 0,05$; рис. 3).

При оценке ИАПБК через 12 мес от начала терапии отмечено достоверное снижение средней величины с 9,31 балла до начала терапии до 3,65 балла ($p < 0,05$; рис. 4).

При анализе ИАПБК у пациентов, находившихся на терапии препаратом ЦП, снижение данного индекса отмечено в 18 наблюдениях. В 12 случаях из них (66%) выявлено снижение ИАПБК за счет уменьшения количества отделяемого, болевого синдрома, а также степени выраженности инфильтрации периаанальной области, причем у 3 пациентов отмечено полное исчезновение отделяемого и прекращение болевого синдрома, несмотря на сохранение умеренной инфильтрации периаанальной области.

Полная облитерация параректальных свищей через 12 мес от начала терапии выявлена в 6 (30%) наблюдениях, причем в 4 из них были трансфинктерные свищи, в одном наблюдении – экстрасфинктерный свищ и в одном случае – интрасфинктерный свищ. При местном осмотре через 12 мес у этих пациентов не выявлено инфильтрации периаанальной области, отделяемого, а также признаков наличия внутреннего отверстия свищей. При контрольном обследовании с проведением УЗИ ректальным датчиком и МРТ малого таза у всех 6 пациентов отмечена облитерация свищевого хода (рис. 5, а, б).

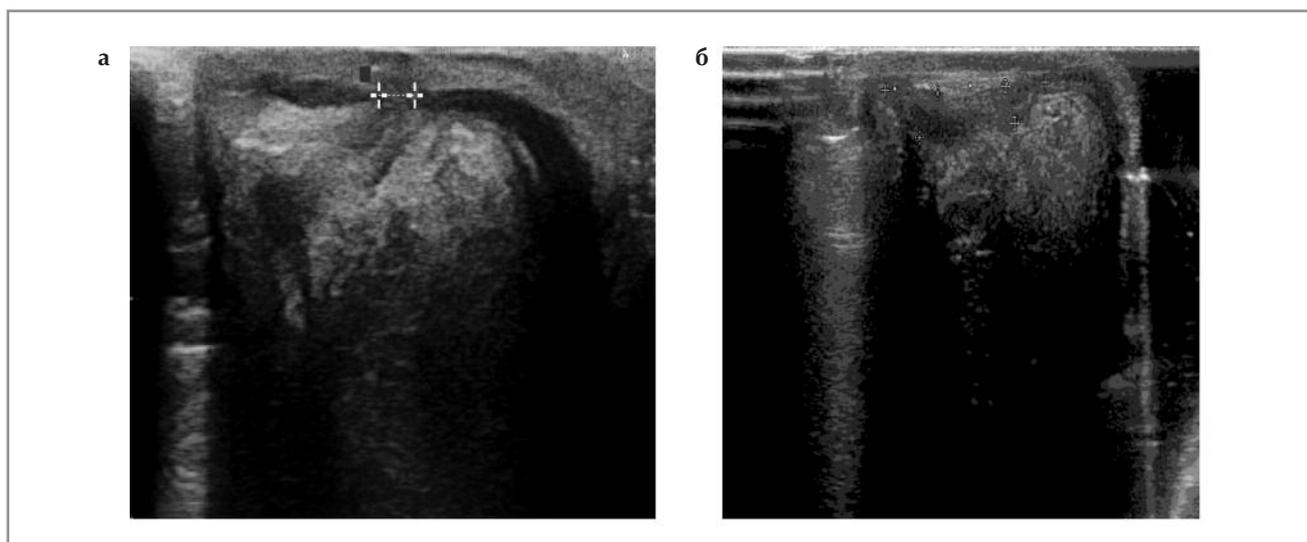


Рис. 6 (а, б). Динамика трансректального УЗИ пациентки К., 32 лет, и/б 173/15, и/б 1239/16. Диагноз: БК в форме илеоколита. Периаанальные поражения: задний интрасфинктерный свищ.

Важно отметить, что лишь в одном случае выявлено нежелательное явление (прогрессирование альвеолита), из-за которого пришлось отменить введение препарата. В 9 наблюдениях возникла необходимость смены тактики терапии, причем в связи как с рецидивом воспалительного процесса в кишечнике ($n=6$), так и с неэффективностью терапии периаанальных поражений ($n=3$).

Что касается пациентов, у которых продолжена терапия препаратом ЦП, клинико-эндоскопическая ремиссия на фоне проводимой терапии достигнута в 7 (35%) наблюдениях, при этом у 3 пациентов отмечено снижение ИАПБК с уменьшением клинических проявлений периаанальных поражений (рис. 6, а, б).

Таким образом, через 12 мес от начала терапии установлено, что терапия препаратом ЦП способствует заживлению параректальных свищей у 6 из 20 (30,0%) больных, снижению ИАПБК до 3,65 балла, по сравнению с 9,31 балла ($p<0,05$) до лечения, приводит к наступлению клинико-эндоскопической ремиссии в 7 из 20 наблюдений (35,0%).

Заключение

Данные, полученные в результате настоящего исследования, подтверждают эффективное применение ЦП у больных БК с периаанальными поражениями и свидетельствуют о том, что поддерживающая терапия препаратом ЦП обеспечивает заживление свищей и улучшение клинических проявлений БК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Felley C, Mottet C, Juillerat P, et al. Fistulizing Crohn's disease. *Digestion*. 2007;76:109-12. doi: 10.1159/000111024
- Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The history of fistulizing Crohn's disease of Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875-80. doi: 10.1053/gast.2002.32362
- Kamm MA, Ng SC. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:7-10. doi: 10.1016/j.cgh.2007.10.010
- Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А. и др. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997;(2):67-71 [Nikulina IV, Zlatkina AR, Belousova EA, et al. Assessment of clinical and epidemiological indicators of inflammatory bowel diseases in the Moscow Region. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 1997;(2):67-71 (In Russ.)].
- Sandborn W, Fazio V, Feagan B, et al. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30. doi: 10.1016/j.gastro.2003.08.025
- Neilsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OO. Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:92-106. doi: 10.1038/ncpgasthep1340
- Шельгин Ю.А., Жарков Е.Е., Орлова Л.П. и др. Отдаленные результаты иссечения анальной трещины в сочетании с боковой подкожной сфинктеротомией. В кн.: *Актуальные проблемы колопроктологии*. Москва; 2005. С.141-2 [Shelygin YuA, Zharkov EE, Orlova LP, et al. Long-term results of excision of anal fissure in combination with lateral subcutaneous sphincterotomy. In: *Aktual'nye problemy koloproktologii* [Actual problems of coloproctology]. Moscow; 2005. P. 141-2 (In Russ.)].
- Judge TA, Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004;33:421-54. doi: 10.1016/j.gtc.2004.03.002
- Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Family Phys*. 2011;84:1365-75.
- Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflam Bowel Dis*. 2009;15:17-24. doi: 10.1002/ibd.20608
- Person DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-42. doi: 10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00009
- Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD006893. doi: 10.1002/14651858.CD006893
- Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:644-53. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.014
- Schreiber S, Lawrance I, Thomson O, et al. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease – subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jan;33(2):185-93. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04509.x
- Vavricka S, Schoepfer A, Banský G, et al. Efficacy and safety of Certolizumab pegol in an unselected Crohn's disease population: 26-week data of the FACTS II survey. *Inflam Bowel Dis*. 2011;17(7): 1530-9. doi: 10.1002/ibd.21521
- Lennard-Jons J. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:576-82.
- Pikarsky A, Gervaz P, Wexner S. Perianal Crohn disease: a new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention. *Arch Surg*. 2002;137:774-8. doi: 10.1001/archsurg.137.7.774

Поступила 24.01.2018