

Выживаемость генно-инженерной биологической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Челябинской области

А.И. Долгушина¹, А.А. Саенко^{✉1}, В.В. Осауленко¹, А.С. Случанко¹, Г.М. Хусаинова¹, А.С. Сарсенбаева¹, Е.З. Новицкая², А.Ю. Злаказова³, С.А. Меркулова³, А.Г. Василенко²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

³ГБУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинск», Челябинск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить выживаемость и причины отмены генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Челябинской области.

Материалы и методы. С 2014 по 2024 г. в Челябинской области 249 пациентов с ВЗК получали ГИБТ или таргетные иммуносупрессоры (ТИС). Болезнь Крона (БК) выявлена у 102 (41%) человек, язвенный колит (ЯК) – у 147 (59%). Первичными конечными точками исследования стали оценка выживаемости и эффективности ГИБТ, вторичными – анализ причин отмены или смены лечения.

Результаты. Наиболее часто в качестве терапии 1-й линии назначали препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли α , которые принимали 216 (86,7%) пациентов. На терапию 2-й линии переведены 86 (34,5%) человек, переключение на терапию 3-й линии потребовалось 19 (7,6%) пациентам с ВЗК. Выживаемость различных препаратов ГИБТ в 1-й линии у пациентов с ВЗК в течение анализируемого периода не различалась, однако у больных ЯК инфликсимаб показал большую эффективность, чем адалимумаб ($p=0,019$). В большинстве случаев в качестве терапии 2-й линии назначали устекинумаб и адалимумаб. Различий в выживаемости между препаратами 2-й линии ГИБТ не выявлено, однако при попарном сравнении выживаемость устекинумаба у пациентов с ЯК была статистически значимо выше по сравнению с адалимумабом ($p=0,023$). Среди причин отмены ГИБТ как в 1-й, так и во 2-й линии у пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α , зафиксированы аллергические реакции и инфекции.

Заключение. Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с ВЗК не различалась, в терапии 2-й линии устекинумаб продемонстрировал большую выживаемость по сравнению с адалимумабом при ЯК. Инфликсимаб у бионаивных пациентов с ЯК показал большую эффективность, чем адалимумаб, при сравнимой выживаемости терапии.

Ключевые слова: выживаемость терапии, воспалительные заболевания кишечника, генно-инженерная биологическая терапия, язвенный колит, болезнь Крона

Для цитирования: Долгушина А.И., Саенко А.А., Осауленко В.В., Случанко А.С., Хусаинова Г.М., Сарсенбаева А.С., Новицкая Е.З., Злаказова А.Ю., Меркулова С.А., Василенко А.Г. Выживаемость генно-инженерной биологической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Челябинской области. Терапевтический архив. 2025;97(4):344–352. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203233

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В последние годы спектр лекарственных препаратов (ЛП), используемых при лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), пополнился генно-инженерной

биологической терапией (ГИБТ) и таргетными иммуносупрессорами (ТИС), позволяющими значительно улучшить результаты лечения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) [1, 2]. В настоящее время помимо ингибиторов факто-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саенко Анна Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ.
E-mail: anna-selyanina@mail.ru

Долгушина Анастасия Ильинична – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Осауленко Валерия Викторовна – ст. лаборант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Случанко Алена Сергеевна – ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Хусаинова Гузель Мидхатовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Сарсенбаева Айман Силкановна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Новицкая Елена Зуфаровна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ЧОКБ

Злаказова Анна Юрьевна – зав. отд.-нием специализированной медико-санитарной помощи ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ №1 г. Челябинск»

Меркулова Светлана Анатольевна – зав. гастроэнтерологическим отд.-нием ГАУЗ ОТКЗ «ГКБ №1 г. Челябинск»

Василенко Александр Георгиевич – зав. гастроэнтерологическим отд.-нием ГБУЗ ЧОКБ

✉ Anna A. Saenko. E-mail: anna-selyanina@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-3481-8092

Anastasia I. Dolgushina. ORCID: 0000-0003-2569-1699

Valerija V. Osaulenko. ORCID: 0009-0005-0451-5129

Alena S. Sluchanko. ORCID: 0000-0003-3323-9854

Guzel M. Khusainova. ORCID: 0000-0001-5954-3112

Aiman S. Sarsenbaeva. ORCID: 0000-0001-5922-2271

Elena Z. Novitskaia. ORCID: 0009-0005-5633-0978

Anna Yu. Zlakazova. ORCID: 0009-0008-8836-5472

Svetlana A. Merkulova. ORCID: 0009-0000-9320-2899

Aleksandr G. Vasilenko. ORCID: 0009-0006-8350-1100

Persistence of biologic therapy in patients with inflammatory bowel diseases in the Chelyabinsk region

Anastasia I. Dolgushina¹, Anna A. Saenko^{✉1}, Valerija V. Osaulenko¹, Alena S. Sluchanko¹, Guzel M. Khusainova¹, Aiman S. Sarsenbaeva¹, Elena Z. Novitskaia², Anna Yu. Zlakazova³, Svetlana A. Merkulova³, Aleksandr G. Vasilenko²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

³City Clinical Hospital No. 1 of Chelyabinsk, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Aim. To assess the survival and reasons for discontinuation of genetically engineered biological therapy (GEBT) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) in the Chelyabinsk region.

Materials and methods. In the period from 2014 to 2024, 249 patients with IBD in the Chelyabinsk region received GEBT or targeted immunosuppressants. Crohn's disease was diagnosed in 102 (41%) patients, ulcerative colitis (UC) – in 147 (59%). The primary endpoints of the study were survival and the effectiveness of GEBT, and the secondary endpoints were analysis of the reasons for discontinuation or change of therapy.

Results. Most often, drugs from the group of tumor necrosis factor α inhibitors were prescribed as the first line of therapy – 216 (86.7%). A total of 86 (34.5%) patients were transferred to the second-line therapy, and 19 (7.6%) patients with IBD required switching to the third line. The persistence of various GEBT drugs in the first line in patients with IBD during the analyzed period did not differ, but in patients with UC, the efficacy of infliximab was higher than adalimumab ($p=0.019$). In most cases ustekinumab and adalimumab were prescribed as the second-line therapy. No differences in persistence were found between the second-line GEBT drugs, but in pairwise comparison, the persistence of ustekinumab in patients with UC was statistically significantly higher compared to adalimumab ($p=0.023$). Allergic reactions and infections were recorded among the reasons for GEBT discontinuation in both the first and second lines in patients receiving tumor necrosis factor α inhibitors.

Conclusion. The persistence of the first line of GEBT in patients with IBD did not differ, in the second line ustekinumab demonstrated a longer survival compared to adalimumab in UC. The efficacy of infliximab in bionative patients with UC was higher than adalimumab with comparable persistence of therapy.

Keywords: persistence of biologic therapy, inflammatory bowel diseases, genetically engineered biological therapy, ulcerative colitis, Crohn's disease

For citation: Dolgushina AI, Saenko AA, Osaulenko VV, Sluchanko AS, Khusainova GM, Sarsenbaeva AS, Novitskaia EZ, Zlakazova AY, Merkulova SA, Vasilenko AG. Persistence of biologic therapy in patients with inflammatory bowel diseases in the Chelyabinsk region. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(4):344–352. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203233

ра некроза опухоли α (ФНО- α) в России зарегистрированы антиинтегриновые препараты, ингибиторы интерлейкинов, янус-киназы и модуляторы рецептора сфингозин-1-фосфата, которые могут быть использованы как для терапии 1-й линии, так и для последующих линий терапии пациентов с ВЗК. Несмотря на значимый прогресс в лечении, существует ряд факторов, приводящих к прекращению ГИБТ и применения ТИС, среди которых можно назвать, прежде всего, отсутствие или утрату ответа, различные нежелательные явления (НЯ), неудовлетворенность результатами и низкую приверженность лечению. Концепция «выживаемости терапии», которая определяется как время от начала биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, в том числе и вследствие смены препарата, может являться комплексным показателем успеха лечения в реальной клинической практике [3].

Цель – оценить выживаемость и причины отмены ГИБТ у пациентов с ВЗК в Челябинской области.

Материалы и методы

С 2014 по 2024 г. в Челябинской области 249 пациентов с ВЗК получали ГИБТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, ведолизумаб, устекинумаб) или ТИС (тофацитиниб, упадацитиниб) в соответствии со стандартными режимами дозирования [1, 2]. БК выявлена у 102 (41%) пациентов, ЯК – у 147 (59%); табл. 1. Среди включенных в исследование пациентов были 134 (53,8%) женщины и 115 (46,2%) мужчин. Медиана возраста дебюта ВЗК включенных пациентов составила 30 (22,0; 42,0) лет.

Первичными конечными точками исследования стали оценка выживаемости и оценка эффективности терапии. Под выживаемостью терапии подразумевалось время от начала ГИБТ до ее прекращения по любым причинам. Относительные показатели выживаемости терапии в процентах рассчитаны в зависимости от продолжительности

наблюдения за пациентами, которая составляла 6, 12, 24 и 36 мес при условии наблюдения за исследуемыми на протяжении указанного периода времени. Под эффективностью терапии подразумевалась клиническая или клинико-эндоскопическая ремиссия заболевания на фоне ГИБТ или приема ТИС. Оценка вторичных конечных точек исследования подразумевала анализ причин смены или отмены ГИБТ или ТИС. Статистический анализ производили с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 19. Нормальность распределения определяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные переменные представлены как медиана (*Me*) и интерквартильный интервал (ИИ), категориальные переменные выражены в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса, а в случае обнаружения статистически значимых различий между группами выполняли парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Для сравнительной оценки выживаемости и эффективности терапии построены кривые Каплана–Мейера, а различия в распределениях между препаратами сравнивались с использованием лог-ранк-критерия. К цензурированным относили те данные, которые на момент включения в исследование не достигли изучаемой конечной точки [4]. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Наиболее часто в качестве терапии 1-й линии назначали препараты из группы ингибиторов ФНО- α , в частности их получили 216 (86,7%) исследуемых, в том числе 90 (88,2%) пациентов с БК и 126 (85,7%) с ЯК. На 2-ю линию

ГИБТ переведены 86 (34,5%) пациентов с ВЗК: 36 (35,3%) с БК и 50 (34%) с ЯК. Терапия 3-й линии индуцирована у 19 (7,6%) пациентов с ВЗК: у 9 (8,8%) с БК и у 10 (6,8%) с ЯК.

Применение препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с БК

Последовательность переключения с различных препаратов у пациентов с БК представлена на **рис. 1**. В качестве терапии 1-й линии 102 пациентам с БК чаще назначали ингибиторы ФНО- α : цертолизумаба пэгол – 32 (31,4%) больным, инфликсимаб – 30 (29,4%), адалимумаб – 28 (27,5%). Устекинумаб и ведолизумаб назначали 10 (9,8%) и 2 (2%) бионаивным пациентам, которые в связи с малочисленностью исключены из анализа выживаемости терапии 1-й линии БК.

Сравнительная характеристика 90 пациентов с БК, получавших в качестве 1-й линии ГИБТ инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол, представлена в **табл. 2**. Пациенты с БК не различались по возрастнo-гендерному составу и характеристикам заболевания. Отмечена меньшая частота курения среди пациентов, получающих инфликсимаб, по сравнению с теми, кто принимал цертолизумаб ($p=0,015$). Среди исследуемых, находящихся на лечении цертолизумабом, перианальная форма БК присутствовала только у 2.

Максимальная длительность наблюдения за пациентами составила 110 мес. В течение данного периода не зарегистрировано статистически значимой разницы в выживаемости терапии сравниваемых препаратами из группы ингибиторов ФНО- α (**рис. 2, табл. 3; $p=0,944$**).

Переключение на терапию 2-й линии потребовалось 36 (35,3%) пациентам с БК (**см. рис. 1**). В качестве терапии 2-й линии пациентам с БК чаще всего назначали устекинумаб – 11 (30,6%), цертолизумаба пэгол – 11 (30,6%), адалимумаб – 6 (16,7%), инфликсимаб – 5 (13,9%). Статистически значимой разницы в выживаемости между данными видами терапии не выявлено (**рис. 3; табл. 4; $p=0,547$**). Не зафиксировано случаев отмены устекинумаба в качестве терапии 2-й линии, однако максимальный период наблюдения за пациентами, получающими данный препарат, составил всего 30 мес.

Применение препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ЯК

Последовательность перехода с различных препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ЯК представлена на **рис. 4**.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ВЗК, получающих ГИБТ или ТИС, абс. (%)
Table 1. General characteristics of patients with inflammatory bowel disease (IBD) receiving genetically engineered biological therapy (GEBT) or targeted immunosuppressant (TIS), n (%)

Признак	БК (n=102)	ЯК (n=147)	Всего
Локализация ЯК			
левосторонний	–	24 (16,3)	24 (16,3)
тотальный	–	123 (83,7)	123 (83,7)
Тяжесть атаки ЯК			
легкая	–	74 (50,3)	–
среднетяжелая	–	66 (44,9)	–
тяжелая	–	7 (4,8)	–
Фенотипы БК			
воспалительный	24 (23,5)	–	24 (23,5)
стриктурирующий	40 (39,2)	–	40 (39,2)
пенетрирующий	36 (35,3)	–	36 (35,3)
перианальный (изолировано и в сочетании)	18 (17,6)	–	18 (17,6)
Внекишечные проявления			
артралгии	30 (29,4)	51 (34,7)	81 (32,5)
первичный склерозирующий холангит	19 (18,6)	34 (23,1)	53 (21,3)
поражение глаз	2 (2)	9 (6,1)	11 (4,4)
поражение кожи	3 (2,9)	4 (2,7)	7 (2,8)
поражение слизистых оболочек	17 (16,7)	20 (13,6)	37 (14,9)

В качестве терапии 1-й линии пациентам с ЯК чаще всего назначали адалимумаб, в частности его применяли 64 (43,5%) пациента, инфликсимаб – 59 (40,1%), ведолизумаб – 14 (9,5%). Значительно реже при старте терапии использовали упадацитиниб, который применяли 4 (2,7%) человека, голимумаб – 3 (2%), устекинумаб – 2 (1,4%), то-

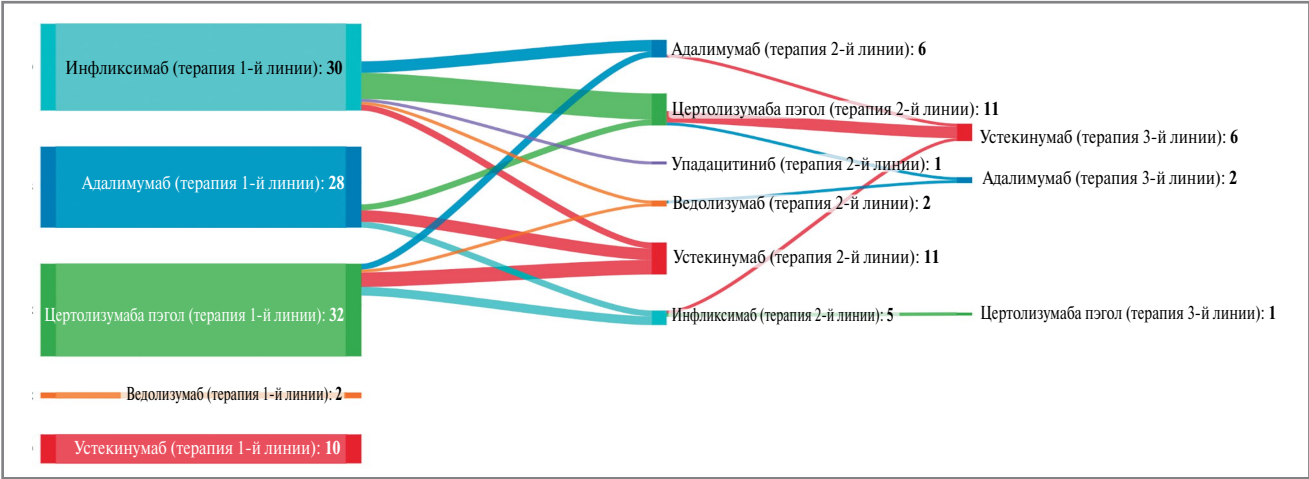


Рис. 1. Диаграмма Sankey, иллюстрирующая последовательность смен препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с БК.
Fig. 1. Sankey diagram illustrating the sequence of drug changes from the groups of GEBT and TIS in patients with Crohn's disease (CD).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с БК, которым назначена 1-я линия ГИБТ
Table 2. Comparative characteristics of patients with CD who were prescribed first-line GEBT

Параметр	Инфликсимаб (n=30)	Адалимумаб (n=28)	Цертолизумаба пэгол (n=32)	p
Пол (м/ж), абс. (%)	11 (36,7)/19 (63,3)	13 (46,4)/15 (53,6)	15 (46,9)/17 (53,1)	0,665
Возраст, лет, Ме (ИИ)	35,0 (19,8; 43,0)	35,0 (17,0; 44,8)	36,0 (27,5; 44,5)	0,215
Курение, абс. (%)	2 (6,7)	5 (17,9)	10 (31,3)	$p_{1-2}=0,192;$ $p_{1-3}=0,015;$ $p_{2-3}=0,232;$ $p_{общий}=0,047$
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	21,9 (18,5; 26,4)	22,7 (19,4; 29,5)	23,0 (20,1; 27,3)	0,442
Просветная форма, абс. (%)	5 (16,7)	6 (21,4)	11 (34,4)	0,243
Стенозирующая форма, абс. (%)	15 (50)	10 (35,7)	11 (34,4)	0,389
Пенетрирующая форма, абс. (%)	10 (33,3)	11 (39,3)	10 (31,3)	0,798
Перианальная форма, абс. (%)	6 (20)	8 (28,6)	2 (6,3)	0,073
Внекишечные проявления, абс. (%)	10 (33,3)	7 (25)	10 (31,3)	0,773

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, p_{1-2} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и адалимумаба, p_{2-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах адалимумаба и цертолизумаба пэгол, p_{1-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и цертолизумаба пэгол.

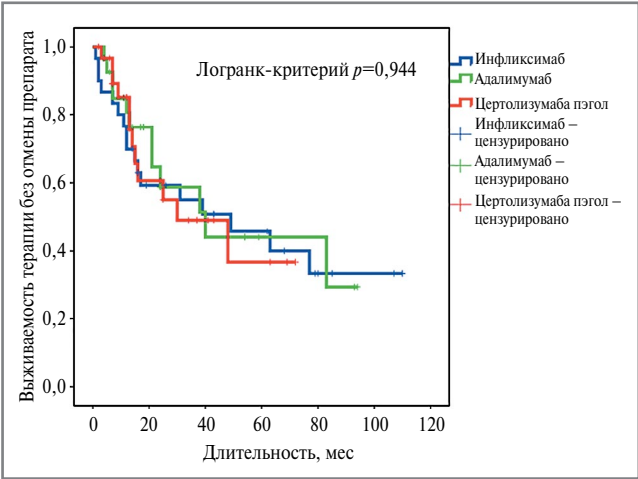


Рис. 2. Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с БК.
Fig. 2. Survival of first-line GEBT in patients with CD.

фацитиниб – 1 (0,7%), однако в связи с малочисленностью пациенты, получающие данные препараты, исключены из дальнейшего анализа.

Сравнительная характеристика 137 пациентов с ЯК, получавших в качестве терапии 1-й линии инфликсимаб, адалимумаб и ведолизумаб, представлена в табл. 5. Следует отметить, что пациенты, которым назначили инфликсимаб, были значимо моложе, чем исследуемые, которым в качестве терапии 1-й линии назначали адалимумаб ($p=0,004$) или ведолизумаб ($p=0,017$). Исследуемые, получающие инфликсимаб, имели более низкую массу тела по сравнению с адалимумабом ($p=0,005$). Не выявлено различий по протяженности поражения кишки, однако пациенты, получающие инфликсимаб, реже имели легкую атаку на момент назначения ГИБТ по сравнению с адалимумабом ($p=0,023$). В целом у 10,2% пациентов с ЯК, получающих инфликсимаб, диагностирована тяжелая атака.

Максимальная длительность наблюдения за пациентами составила 108 мес. Выживаемость терапии ин-

Таблица 3. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 1-й линии ГИБТ у пациентов с БК
Table 3. Absolute and relative survival rates of first-line GEBT in patients with CD

Препарат		Ин- фликси- маб	Адали- мумаб	Церто- лизума- ба пэгол
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	26 (86,7)	25 (92,6)	27 (96,4)
спустя 6 мес	Общее**	30	27	28
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	21 (70)	19 (79,2)	20 (83,3)
спустя 12 мес	Общее**	30	24	24
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	15 (55,6)	10 (52,6)	11 (55)
спустя 24 мес	Общее**	27	19	20
Выживаемость терапии	Абс. (%)*	13 (50)	8 (47,1)	7 (38,9)
спустя 36 мес	Общее**	26	17	18

Здесь и далее в табл. 4, 6, 7: *относительные показатели выживаемости терапии рассчитаны в зависимости от продолжительности наблюдения за пациентами, которая составляла 6, 12, 24 и 36 мес; **общее число пациентов указывалось с учетом длительности наблюдения, равной не менее 6, 12, 24 и 36 мес; пациенты, длительность наблюдения за которыми составила менее данного периода времени, исключены из анализа (цензурированные данные).

фликсимабом, адалимумабом и ведолизумабом в течение анализируемого периода не различалась (рис. 5; табл. 6). Зарегистрирована статистически значимая разница в эффективности сравниваемой терапии без отмены препарата (рис. 6; $p=0,034$). Так, эффективность терапии инфликсимабом была выше, чем адалимумабом ($p=0,019$).

Вторая линия ГИБТ или ТИС назначена 50 (34%) пациентам с ЯК. В отличие от бионаивных пациентов в качестве терапии 2-й линии чаще всего назначали устекинумаб – 15 (30%), адалимумаб – 9 (18%), ведолизумаб 9 (18%).

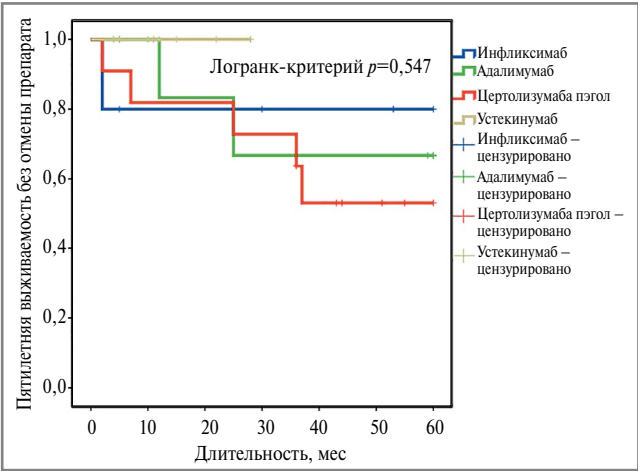


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость 2-й линии ГИБТ у пациентов с БК.
Fig. 3. Five-year survival of second-line GEBT in patients with CD.

Как представлено на рис. 7, при межгрупповом сравнении выявлена тенденция к статистически значимому различию в выживаемости между данными видами терапии

Таблица 4. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 2-й линии ГИБТ у пациентов с БК
Table 4. Absolute and relative survival rates of second-line GEBT in patients with CD

Препарат		Инфликсимаб	Адалимумаб	Цертолизумаба пэгол	Устекинумаб
Выживаемость терапии спустя 6 мес	Абс. (%)*	3 (75)	6 (100)	10 (90,9)	6 (100)
	Общее**	4	6	11	6
Выживаемость терапии спустя 12 мес	Абс. (%)*	3 (75)	5 (83,3)	9 (81,8)	4 (100)
	Общее**	4	6	11	4
Выживаемость терапии спустя 24 мес	Абс. (%)*	3 (75)	5 (83,3)	9 (81,8)	1 (100)
	Общее**	4	6	11	1
Выживаемость терапии спустя 36 мес	Абс. (%)*	2 (66,7)	4 (66,7)	7 (63,6)	–
	Общее**	3	6	11	–

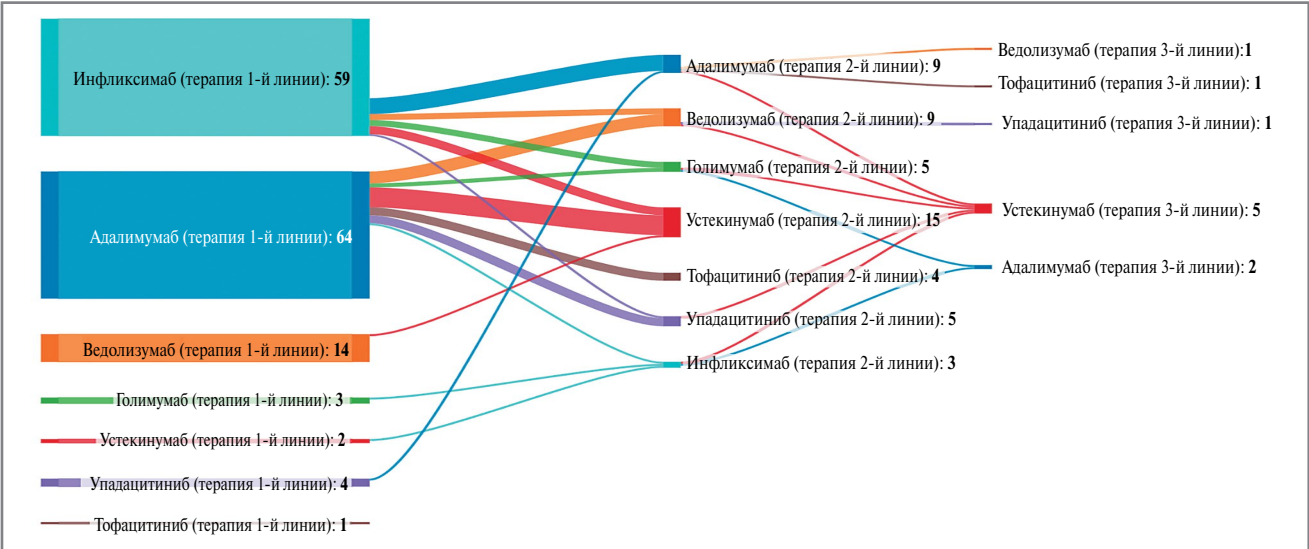


Рис. 4. Диаграмма Sankey, иллюстрирующая последовательность смен препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ЯК.
Fig. 4. Sankey diagram illustrating the sequence of drug changes from the groups of GEBT and TIS in patients with ulcerative colitis (UC).

($p=0,090$). При попарном сравнении у пациентов, принимающих устекинумаб, продолжительность терапии без отмены препарата была выше, чем у пациентов из группы адалимумаба (см. рис. 7; табл. 7; $p=0,023$).

Анализ причин отмены препаратов ГИБТ и ТИС у пациентов с ВЗК

Дополнительно проведен анализ причин отмены ГИБТ и ТИС. Переключение с терапии 1-й линии независимо от выбранного ЛП в большинстве случаев происходило в связи с неэффективностью (табл. 8). Отмена препарата в связи с аллергическими реакциями (АР) произведена только при лечении инфликсимабом. Инфекции являлись редкой причиной отмены и зафиксированы при лечении ингибиторами ФНО- α . Один пациент с ЯК, получающий инфликсимаб и находящийся в клинико-эндоскопической ремиссии, умер в период наблюдения от цирроза печени в исходе первичного склерозирующего холангита.

Среди причин отмены 2-й линии ГИБТ также преобладали неэффективность и АР при применении ингибиторов ФНО- α (см. табл. 8).

Обсуждение

В целом с 2014 по 2024 г. потребность в переключении на второй биологический препарат возникла у 35,3% паци-

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с ЯК, которым назначена 1-я линия ГИБТ
Table 5. Comparative characteristics of patients with UC who were prescribed first-line GEBT

Параметр	Инфликсимаб (n=59)	Адалимумаб (n=64)	Ведолизумаб (n=14)	p
Пол (м/ж), абс. (%)	30 (50,8)/29 (49,2)	28 (43,8)/36 (56,2)	7 (50)/7 (50)	0,719
Возраст, лет, Me (ИИ)	31,0 (25,0; 40,0)	43,0 (27,3; 54,8)	46,0 (32,8; 59,3)	$p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}=0,017$; $p_{2-3}>0,999$; $p_{\text{общий}}=0,001$
Курение, абс. (%)	50 (84,7)/9 (15,3)	59 (92,2)/5 (7,8)	11 (78,6)/3 (21,4)	0,255
ИМТ, кг/м², Me (ИИ)	21,8 (18,8; 25,4)	24,1 (21,3; 29,4)	24,6 (20,3; 25,8)	$p_{1-2}=0,005$; $p_{1-3}=0,709$; $p_{2-3}>0,999$; $p_{\text{общий}}=0,007$
Левостороннее поражение, абс. (%)	7 (11,9)	13 (20,3)	2 (14,3)	0,436
Тотальное поражение, абс. (%)	52 (88,1)	51 (79,7)	12 (85,7)	0,436
Легкая атака, абс. (%)	22 (37,3)	37 (57,8)	9 (64,3)	$p_{1-2}=0,023$; $p_{1-3}=0,067$; $p_{2-3}=0,656$; $p_{\text{общий}}=0,015$
Среднетяжелая атака, абс. (%)	31 (52,5)	27 (42,2)	5 (35,7)	$p_{1-2}=0,251$; $p_{1-3}=0,258$; $p_{2-3}=0,656$
Тяжелая атака, абс. (%)	6 (10,2)	0	0	–
Внекишечные проявления, абс. (%)	21 (35,6)	23 (35,9)	4 (28,6)	0,866

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, p_{1-2} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и адалимумаба, p_{2-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах адалимумаба и ведолизумаба, p_{1-3} – значимость различий между показателями исследуемых в группах инфликсимаба и ведолизумаба.

ентов с БК и у 34% с ЯК, на терапию 3-й линии – у 7,6% человек с ВЗК. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, которые демонстрируют необходимость инициации 2-й линии ГИБТ или переход на прием ТИС примерно у 1/3 пациентов после эскалации лечения [5–7].

Исследования реальной клинической практики демонстрируют различные результаты выживаемости ГИБТ в когортах пациентов с БК. По данным исследования, проведенного в Великобритании, сравнение различных вариантов ГИБТ у 9037 пациентов с БК за десятилетний период показало большую выживаемость терапии инфликсимабом по сравнению с адалимумабом у бионаивных пациентов с перианальной формой. Во 2-й линии терапии при первичной неэффективности ингибиторов ФНО- α устекинумаб и ведолизумаб имели сопоставимую длительность применения [8]. В исследовании А. Teeple и соавт. (2021 г.) доля пациентов, прекративших терапию ингибиторами ФНО- α в течение первого года, была меньше: 35,1–39,3% для адалимумаба и 21–22,6% для инфликсимаба. Согласно этим результатам, как у бионаивных пациентов, так и у пациентов, имеющих опыт применения ГИБТ, наиболее долгий период применения без отмены препарата показал устекинумаб (87,2 и 86,3% соответственно) [7]. По данным Н. М. Коо и соавт. (2023 г.) при десятилетнем наблюдении за пациентами с ВЗК выживаемость различных ингибиторов ФНО- α была сопоставима. При этом устекинумаб в качестве терапии 1-й линии БК имел более низкий риск прекращения лечения по сравнению с инфликсимабом. В терапии 2-й линии БК устекинумаб также продемонстрировал самую высокую выживаемость – 79,2% [9]. В систематическом обзоре 63 наблюдательных исследований, опубликованном в 2024 г., изу-

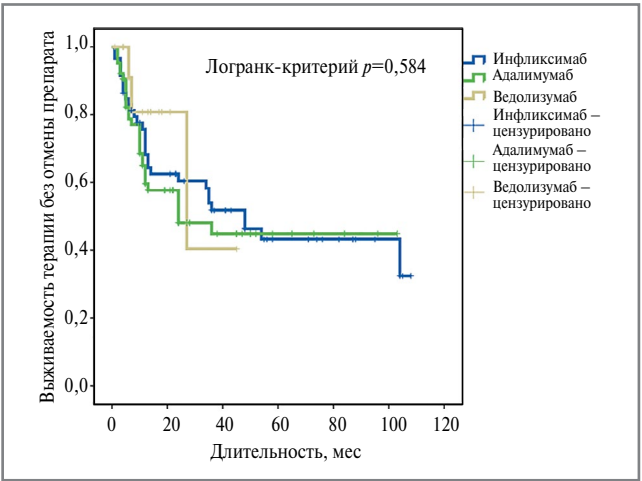


Рис. 5. Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК.
Fig. 5. Survival of first-line GEBT in patients with UC.

чали 1- и 2-летнюю выживаемость ГИБТ у пациентов с ВЗК. По окончании 1 года на терапии инфликсимабом и адалимумабом оставались 67,4 и 62,6% пациента с БК соответственно. Частота сохранения эффекта при применении цертолизумаба пэгол была ниже по сравнению с инфликсимабом и адалимумабом, составив 35,3%. Авторы отметили большую выживаемость для устекинумаба и ведолизумаба при сравнении с ингибиторами ФНО- α через 1 и 2 года терапии как у бионаивных, так и у пациентов, ранее получавших биологическую терапию [10].

Таблица 6. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК
Table 6. Absolute and relative survival rates of first-line GEBT in patients with UC

Препарат		Ин- фликси- маб	Адали- муаб	Ведо- лизумаб
Выживаемость терапии спустя 6 мес	Абс. (%)*	48 (82,8)	46 (78)	10 (90,9)
	Общее**	58	59	11
Выживаемость терапии спустя 12 мес	Абс. (%)*	36 (66,7)	33 (57,9)	7 (77,8)
	Общее**	54	57	9
Выживаемость терапии спустя 24 мес	Абс. (%)*	29 (56,9)	20 (40,8)	2 (50)
	Общее**	51	49	4
Выживаемость терапии спустя 36 мес	Абс. (%)*	24 (48)	14 (31,8)	1 (25)
	Общее**	50	44	4

Таблица 7. Абсолютные и относительные показатели выживаемости 2-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК
Table 7. Absolute and relative survival rates of second-line GEBT in patients with UC

Препарат		Адали- муаб	Ведо- лизумаб	Устеки- нуаб
Выживаемость терапии спустя 6 мес	Абс. (%)*	5 (71,4)	8 (88,9)	13 (100)
	Общее**	7	9	13
Выживаемость терапии спустя 12 мес	Абс. (%)*	4 (57,1)	3 (50)	10 (100)
	Общее**	7	6	10
Выживаемость терапии спустя 24 мес	Абс. (%)*	3 (42,9)	2 (40)	6 (85,7)
	Общее**	7	5	7
Выживаемость терапии спустя 36 мес	Абс. (%)*	3 (42,9)	1 (25)	2 (66,7)
	Общее**	7	4	3

В изучаемой нами когорте в качестве терапии 1-й линии наиболее часто использованы ингибиторы ФНО-α – в общей сложности у 88,7% пациентов, поскольку данные препараты первыми появились в клинической практике. Нами не получено различий в выживаемости терапии 1-й линии инфликсимабом, адалимумабом и цертолизумабом пэгол у пациентов с БК в период наблюдения, медиана которого составила 16 (7; 39) мес. При этом пациенты, получавшие различные ингибиторы ФНО-α в терапии 1-й линии, были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, за исключением меньшей частоты курения при лечении инфликсимабом и малого числа перианальных форм среди пациентов, получающих цертолизумаба пэгол. Через 6 мес и 1 год лечения число пациентов на терапии инфликсимабом было незначительно ниже по сравнению с другими ингибиторами ФНО-α. Однако через 3 года наблюдения 1/2 пациентов сохранили в качестве терапии инфликсимаб, в то время как другие сравниваемые препараты имели тенденцию к снижению выживаемости, в большей степени – цертолизумаба пэгол.

В качестве терапии 2-й линии пациентам с БК чаще назначали ингибиторы ФНО-α (цертолизумаба пэгол, ада-

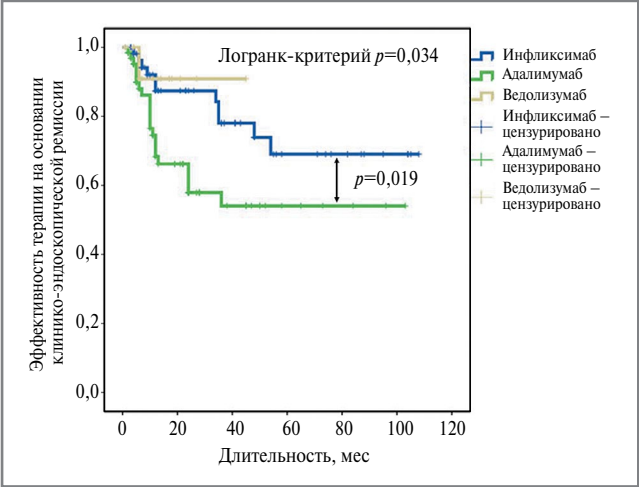


Рис. 6. Эффективность 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК.
Примечание. p – значимость различий в эффективности 1-й линии ГИБТ между пациентами, принимающими инфликсимаб и адалимумаб.

Fig. 6. Efficacy of first-line GEBT in patients with UC.

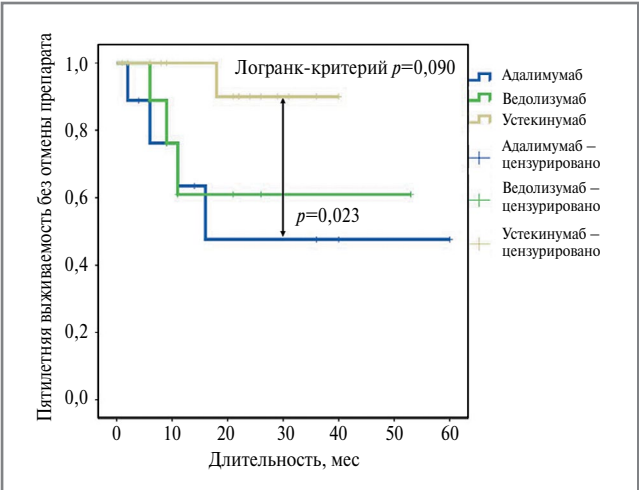


Рис. 7. Пятилетняя выживаемость 2-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК.
Примечание. p – значимость различий в выживаемости 2-й линии ГИБТ между пациентами, принимающими адалимумаб и устекинумаб.

Fig. 7. Five-year survival of second-line GEBT in patients with UC.

лимумаб, инфликсимаб) или устекинумаб (в 30,6% случаев) без статистически значимой разницы в выживаемости между данными препаратами. Следует отметить, что наши данные не позволили оценить выживаемость терапии ведолизумабом и устекинумабом у бионаивных пациентов с БК в связи с малочисленностью и коротким сроком изучения применения устекинумаба. Однако среди пациентов с БК, получающих устекинумаб, выживаемость терапии в течение первого года составила 100%.

В качестве 1-й линии ГИБТ у пациентов с ЯК чаще назначали ингибиторы ФНО-α (адалимумаб и инфликсимаб), ведолизумаб – у 14 (9,5%), выживаемость терапии при применении данных препаратов не различалась. Обращает на себя внимание то, что через 2 года терапию 1-й линии уда-

Таблица 8. Причины смены/отмены ГИБТ у пациентов с ВЗК, абс. (%)
Table 8. Reasons for changing/cancelling GEBT in patients with IBD, n (%)

Препарат		Неэф- фектив- ность	АР	Ин- фек- ции	Немеди- цинские причи- ны*
Терапия 1-й линии					
Ин- фликси- маб	ЯК (n=59)	13 (22)	5 (8,5)	4 (6,8)	7 (11,9)
	БК (n=30)	13 (43,3)	3 (10)	1 (3,3)	1 (3,3)
Адали- муаб	ЯК (n=64)	22 (34,4)	–	4 (6,3)	4 (6,3)
	БК (n=28)	9 (32,1)	–	–	3 (10,7)
Ведо- лизумаб	ЯК (n=14)	3 (21,4)	–	–	–
	БК (n=2)	–	–	–	–
Церто- лизума- ба пэггол	ЯК (n=0)	–	–	–	–
	БК (n=32)	9 (28,1)	–	1 (3,1)	2 (6,2)
Устеки- нумаб	ЯК (n=2)	1 (50)	–	–	–
	БК (n=10)	–	–	–	–
Терапия 2-й линии					
Ин- фликси- маб	ЯК (n=3)	1 (33,3)	–	–	1 (33,3)
	БК (n=5)	–	1 (20)	–	–
Адали- муаб	ЯК (n=9)	3 (33,3)	1 (11,1)	–	–
	БК (n=6)	3 (50)	–	–	–
Ведо- лизумаб	ЯК (n=9)	3 (33,3)	–	–	1 (11,1)
	БК (n=2)	1 (50)	–	–	–
Церто- лизума- ба пэггол	ЯК (n=0)	–	–	–	–
	БК (n=11)	5 (45,5)	–	–	–
Устеки- нумаб	ЯК (n=15)	–	–	–	1 (6,7)
	БК (n=11)	–	–	–	–

*К немедицинским причинам относились административные, отказ/нежелание больного, смена места жительства и неизвестные причины.

валось сохранить примерно у 1/2 пациентов, независимо от выбора препарата. При анализе выживаемости терапии 2-й линии при ЯК показано, что устекинумаб имеет большую длительность применения по сравнению с адалимумабом ($p=0,023$). Число пациентов с ЯК, продолжающих лечение устекинумабом в качестве терапии 2-й линии ГИБТ, через 1, 2 и 3 года составило 100, 85,7 и 66,7% соответственно. Полученные нами данные сопоставимы с результатами когортного исследования Phoenix, в котором у пациентов с ЯК, ранее получавших ГИБТ, выживаемость устекинумаба в течение 1 года составила 87,6% [11]. Преимущества ведолизумаба в качестве препарата с большей выживаемостью при лечении ЯК показаны во многих работах [8, 10]. Мы не получили данных о высокой выживаемости ведолизумаба в качестве терапии 1 и 2-й линии при ЯК. Возможно, это связано с малым числом пациентов и особенностями их отбора для лечения ведолизумабом, поскольку одним из приоритетов этого препарата является его безопасность, что делает его препаратом выбора у пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией и инфекционными осложнениями [12–14]. По нашим данным, группы пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α и ведолизумаб, были сопоставимы по возрасту и характеру заболевания, однако мы не изучали частоту коморбидной патологии, что могло повлиять на полученные результаты.

Следует отметить, что эффективность терапии инфликсимабом у бионаивных пациентов с ЯК была выше, чем терапии адалимумабом ($p=0,019$), несмотря на то что инфликсимаб с высокой частотой использовали у пациентов с тяжелыми атаками [1]. В настоящее время нет данных, однозначно подтверждающих превосходство какого-либо ингибитора ФНО- α в лечении ЯК, однако некоторые обсервационные исследования демонстрируют преимущество терапии инфликсимабом по сравнению с адалимумабом [8]. В связи с тем, что, несмотря на высокую эффективность, выживаемость терапии инфликсимабом была сопоставима с другими препаратами, нами дополнительно проведен анализ причин отмены изучаемых ЛП. Неэффективность лечения являлась самой частой причиной отмены для всех групп ГИБТ. На втором месте по частоте находились АР, которые встречались преимущественно у инфликсимаба, а также инфекции, наблюдавшиеся у инфликсимаба и адалимумаба. Среди пациентов с ВЗК, получающих ведолизумаб и устекинумаб, не зафиксировано случаев развития АР и инфекционных осложнений, требующих отмены лечения. Таким образом, НЯ при применении инфликсимаба, несмотря на высокую эффективность, могут сокращать длительность его применения, что подчеркивает важность изучения такого показателя, как выживаемость терапии, для прогнозирования долгосрочных результатов лечения пациентов с ВЗК.

Заключение

Выживаемость 1-й линии ГИБТ у пациентов с ВЗК в Челябинской области не различалась. У пациентов с ЯК в терапии 2-й линии устекинумаб продемонстрировал большую выживаемость по сравнению с адалимумабом, при этом эффективность инфликсимаба у бионаивных пациентов с ЯК была выше, чем у адалимумаба. Наблюдаемые различия в эффективности и выживаемости лечения инфликсимабом связаны с НЯ в виде зафиксированных АР и инфекций.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол №10 от 15.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of South Ural State Medical University (protocol №10 dated 15.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АР – аллергическая реакция

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ИИ – интерквартальный интервал

ЛП – лекарственный препарат

НЯ – нежелательное явление

ТИС – таргетный иммуносупрессор

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

ЯК – язвенный колит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(1):10-44 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
2. Шелыгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колoproктология*. 2023;22(3):10-49 [Shelygin YA, Ivashkin VT, Achkasov SI, et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologia*. 2023;22(3):10-49 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49
3. Иванов Р.А. Важность и перспективы изучения выживаемости генно-инженерной биологической терапии при псориазе у детей. *Медицинский алфавит*. 2022;(8):80-5 [Ivanov RA. Importance and prospects of studying survival of genetically engineered biological therapy for psoriasis in children. *Medical Alphabet*. 2022;(8):80-5 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-8-80-85
4. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. *Наука и Здравоохранение*. 2017;5:5-28 [Sharashova EE, Kholmatoва KK, Gorbatova MA, Grjibovskii AM. Survival analysis in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2017;5:5-28 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-8-80-85
5. Mevius A, Brandes A, Hardtstock F, et al. Persistence with Biologic Treatment in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A German Claims Data Analysis. *Digestion*. 2021;102(2):216-26. DOI:10.1159/000503859
6. Zhao M, Sall Jensen M, Knudsen T, et al. Trends in the use of biologics and their treatment outcomes among patients with inflammatory bowel diseases – a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(5):541-57. DOI:10.1111/apt.16723
7. Teeple A, Sah J, Mallampati R, et al. Persistence, Dosing, and Other Treatment Patterns Among Crohn's Disease Patients Initiating Biologics in United States. *Crohn's Colitis* 360. 2021;3(4):otab076. DOI:10.1093/crocol/otab076
8. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohn's Colitis*. 2024;18(6):790-800. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjad203
9. Koo HM, Jun YK, Choi Y, et al. 10 years of biologic use patterns in patients with inflammatory bowel disease: treatment persistence, switching and dose intensification – a nationwide population-based study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231201728. DOI:10.1177/17562848231201728
10. Yiu TH, Ko Y, Pudipeddi A, et al. Meta-analysis: Persistence of advanced therapies in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(11):1312-34. DOI:10.1111/apt.18006
11. Ando K, Fujiya M, Ueno N, et al. Effectiveness and Persistency of Ustekinumab Treatment for Ulcerative Colitis: A Phoenix retrospective Cohort Study. *Crohn's Colitis* 360. 2024;6(2):otae024. DOI:10.1093/crocol/otae024
12. Шапина М.В., Нанаева Б.А. Применение ведолизумаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):67-73 [Shapina MV, Nanaeva BA. Vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases of in real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):67-73 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000528
13. Mantzaris GJ, Bressler B, Adsul S, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab and infliximab in biologic-naïve patients with Crohn's disease: results from the EVOLVE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024;36(3):281-91. DOI:10.1097/MEG.0000000000002690
14. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161-70. DOI:10.1016/S2468-1253(21)00377-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2025



OMNIDOCTOR.RU