

<https://doi.org/10.26442/terarkh201890674-80>

© Коллектив авторов, 2018

## Эффективность и переносимость цертолизумаба пэгола при болезни Крона в реальной клинической практике

О.В. КНЯЗЕВ, А.В. КАГРАМАНОВА, А.А. ЛИШИНСКАЯ, Н.Г. САМСОНОВА, Н.В. ОРЛОВА, В.А. РОГОЗИНА, А.И. ПАРФЕНОВ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования** – оценить эффективность и переносимость цертолизумаба пэгола (ЦЗП) у пациентов с болезнью Крона (БК), проходивших лечение в отделении воспалительных заболеваний кишечника Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова, и определить предикторы ответа на терапию.

**Материалы и методы.** Всех пациентов с БК, которым назначили лечение ЦЗП, проспективно наблюдали в течение не менее 6 мес либо до момента отмены препарата. Эффективность в исследовании оценивали следующим образом: ответ на терапию к 6-й неделе, поддержание клинического ответа (6-я и 26-я недели), динамика эндоскопических показателей к 10-й и 54-й неделе терапии, длительное поддержание ремиссии, заживление свищей. Применяли унивариантный и мультивариантный анализы предикторов ответа на лечение.

**Результаты и обсуждение.** В исследование включены 39 пациентов: 12 (30,7%) мужчин и 27 (69,3%) женщин, средняя продолжительность наблюдения составила 104 нед. Межквартильный диапазон находился в пределах от 28 до 158 нед. Клиническое улучшение наступило у 38 из 39 (97,4%) больных БК.

Проведен сравнительный анализ ответа на терапию ЦЗП у «биоинвазивных» пациентов и у ранее получавших другой ингибитор фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В группе «биоинвазивных» ответ на терапию через 1 мес, 6 мес и в конце периода наблюдения наступил у 100,0; 95,0 и 95,0%, соответственно. В группе пациентов, ранее получавших генно-инженерные биологические препараты, ответ наступил у 94,4; 88,9 и 77,7%. Через 54 нед эндоскопические ответ и ремиссия наблюдались у 46,2 и 30,1% больных, полное заживление слизистой оболочки на фоне поддерживающей терапии ЦЗП сохранялось у 20,5% больных БК.

В группе больных с периаанальными поражениями ( $n=13$ ) полное закрытие всех свищей отмечалось у 5 (38,6%) пациентов, частичный ответ – у 4 (30,7%) больных, у 4 (30,7%) закрытия свищей не произошло.

Нежелательных явлений в исследовании не зарегистрировано. Эскалация дозы потребовалась трем больным БК (7,7%). Эскалация дозы в нашем исследовании потребовалась пациентам с исходно высокой активностью заболевания и предшествующей неэффективностью двух других ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Достоверными предикторами вторичной потери ответа и необходимости эскалации дозы препарата явились сохраняющийся уровень С-реактивного белка  $>5$  мг/л через 2 нед после начала терапии ЦЗП и курение.

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют эффективность и приемлемый для длительной терапии БК профиль переносимости ЦЗП в реальной клинической практике.

*Ключевые слова:* болезнь Крона, люминальная форма, периаанальная форма, клиническая ремиссия, заживление слизистой оболочки кишки, цертолизумаба пэгол.

## Efficacy and tolerability of certolizumab pegol in Crohn's disease in clinical practice

O.V. KNYAZEV, A.V. KAGRAMANOVA, A.A. LISHCHINSKAYA, N.G. SAMSONOVA, N.V. ORLOVA, V.A. ROGOZINA, A.I. PARFENOV

A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Aim.** To assess the efficacy and tolerance of certolizumab pegol (CP) in patients with Crohn's disease (CD) treated in the Department of inflammatory bowel diseases of the A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center and to determine the predictors of response to therapy.

**Materials and methods.** All patients with CD who had received the treatment of CP were observed prospectively for at least 6 months or until the date of discontinuation of the drug. The effectiveness of the study was assessed response to therapy by the 6th week, maintaining the clinical response (6th and 26th weeks), the dynamics of endoscopic parameters by the 10th and 54th week of therapy, long-term maintenance of remission, healing fistula. Used univariate and multivariate analyses of predictors of response to treatment.

**Results and discussion.** The study included 39 patients: 12 (30.7%) men and 27 (69.3%) female, the average duration of observation was 104 weeks. The interdepartmental range was in the range from 28 to 158 weeks. Clinical improvement occurred in 38 out of 39 (97.4 %) patients with CD.

Comparative analysis of response to treatment with CP have bionave patients previously treated with another inhibitor of TNF- $\alpha$ . In the group of bionave response to therapy in a month, 6 months and at the end of the observation period occurred at 100.0%, 95.0% and 95.0%, respectively. In the group of patients previously treated with GSI, the response rate was about 94.4 %, 88.9 % and 77.7% week 54 endoscopic response and endoscopic remission was maintained in 46.2% and 30.1% patients, complete healing of the mucosa on the background of maintenance therapy, CP, was preserved in 20.5% of patients with Crohn's disease.

In the group of patients with perianal lesions ( $n=13$ ) complete closure of all fistulas was observed in 5 (38.6 %) patients, partial response was observed in 4 patients (30,7%) patients, in 4 (30.7 %) closure of fistulas occurred.

The frequency of adverse events was 0 cases (0.0%). The dose escalation was required in 3 patients (7,7%) patients with CD. Dose escalation in our study required patients with high initial CDAI and previous inefficiencies of the other two inhibitors of TNF- $\alpha$ . Reliable predictors of secondary loss of response and need for dose escalation of the drug has been the continued level of CRP  $>5$  mg/l after 2 weeks initiation of therapy CP and smoking.

**Conclusion.** The obtained results demonstrate the efficacy and tolerability profile of CP appropriate for long-term CD therapy in real clinical practice.

SES-CD – простой эндоскопический индекс активности болезни Крона  
 АДА – адалимумаб  
 АЗА – азатиоприн  
 БК – болезнь Крона  
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ИАБК – индекс активности болезни Крона  
 ИАПБК – индекс активности перинанальной болезни Крона

ИНФ – инфликсимаб  
 МКНЦ – Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова  
 РКИ – рандомизированные клинические исследования  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 СРБ – С-реактивный белок  
 ЦЗП – цертолизумаба пэгол  
 ФКП – фекальный кальпротектин  
 ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
 ЭИАБК – эндоскопический индекс активности болезни Крона

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. БК является прогрессирующим заболеванием, требующим регулярного контроля воспалительной активности и междисциплинарного подхода с привлечением врачей многих специальностей (гастроэнтерологов, колопроктологов, фтизиатров и пр.). Лекарственные препараты, назначаемые пациентам с БК, условно подразделяются на две группы: 1) средства для индукции ремиссии, такие как системные и топические глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессоры, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), а также антибиотики и салицилаты; 2) средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства), в том числе иммуносупрессоры, биологические препараты и 5-аминосалициловая кислота и ее производные. Также используются вспомогательные симптоматические средства: парентеральные препараты железа для коррекции анемии, препараты для коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза и пр. Следует особо отметить, что ГКС не могут применяться в качестве поддерживающей терапии, а ГИБП являются немногочисленной группой препаратов, которые могут как купировать обострение (индукционная терапия), так и способствовать поддержанию ремиссии заболевания [2].

Благодаря изучению патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с применением иммунологических, иммуногистохимических и генетических диагностических методов созданы новые классы лекарственных средств – селективные иммунодепрессанты, действующие на мишени, участвующие в механизме развития воспалительного процесса. Одним из наиболее значимых для патогенеза ВЗК цитокинов является фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [3]. Этот цитокин формирует системный воспалительный процесс и регулирует рост, выживаемость и функции клеток иммунной системы.

Лечебные мероприятия при БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию [1]. Выбор вида консервативного или хирургического лечения

определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений БК. Целями терапии БК являются индукция ремиссии и ее поддержание без постоянного приема ГКС, профилактика осложнений, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. Эти цели стали достижимы благодаря появлению в арсенале врачей гастроэнтерологов и колопроктологов ГИБП. Генно-инженерная биологическая терапия БК позволила модифицировать естественное течение заболевания и обеспечить поддержание клинического ответа/ремиссии без стероидов, способствовать постоянному закрытию свищей, заживлению слизистой оболочки кишки, предотвращению осложнений, госпитализаций и хирургических вмешательств.

Среди зарегистрированных в Российской Федерации к 2018 г. имеется четыре ГИБП для лечения больных БК: три ингибитора ФНО- $\alpha$  – инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и один ингибитор  $\alpha\beta7$  интегрина (ведолизумаб). Число публикаций, оценивающих эффективность и безопасность ЦЗП в терапии БК в реальной клинической практике в России, весьма ограничено.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что имеются большие различия между результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) и результатами терапии в реальной клинической практике. Клинический анализ практического применения тех или иных лекарственных препаратов или 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 и внедрить в практическое здравоохранение принцип четырех «П»: профилактика, персонализация, предиктивность и партисипативность.

Целями настоящего исследования явились ретроспективная оценка эффективности и переносимости терапии ЦЗП у пациентов с БК в реальной клинической практике и определение предикторов ответа на терапию ЦЗП.

## Материалы и методы

Данное исследование является проспективным, открытым. Для оценки опыта применения ЦЗП мы включили в исследование пациентов с БК, получавших стационарное лечение ЦЗП в отделении лечения ВЗК МКНЦ не менее

### Сведения об авторах:

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника

Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., с.н.с. отд-ния патологии кишечника

Лищинская Альбина Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Самсонова Наталья Геннадьевна – к.м.н., зав. отд-нием УЗИ диагностики

Орлова Наталья Владимировна – зав. отд-нием рентгенологии

Рогозина Вера Александровна – к.м.н., врач-эндоскопист отд-ния внутривидеоскопии

### Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

Таблица 1. SES-CD [4]

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
Наличие язв	Нет	Афтоидные язвы (d 0,1–0,5 см)	Глубокие язвы (d 0,5–2 см)	Обширные крупные язвы (d >2 см)
Протяженность поражения	Нет	<10%	10–30%	<30%
Наличие сужений	Нет	Одно, проходимо	Несколько, проходимы	Непроходимы для аппарата
Число пораженных сегментов	Нет	Не менее одного пораженного сегмента (вести число)		

6 мес либо до момента отмены препарата. Сбор соответствующих данных осуществляли с декабря 2014 г. по ноябрь 2017 г. Диагноз БК устанавливали на основании клинических, эндоскопических, рентгенологических и гистологических методов исследования. Исключали активный и латентный туберкулез.

В исследовании оценивали ответ на терапию к 6-й неделе, поддержание клинического ответа (6-я и 26-я недели), динамику эндоскопических показателей к 10-й и 54-й неделям терапии, длительное поддержание ремиссии, заживление свищей, ответ на лечение в зависимости от сопутствующей и предшествующей терапии. Полный ответ на терапию включал исчезновение клинических симптомов заболевания, значение индекса активности БК (ИАБК) <150 баллов и лабораторных показателей воспалительного процесса (скорости оседания эритроцитов – СОЭ, С-реактивного белка – СРБ). Частичный ответ характеризовался существенным уменьшением клинических симптомов и лабораторных показателей воспаления, снижением ИАБК не менее чем на 100 баллов от исходного. Эндоскопический ответ оценивался по простому эндоскопическому индексу активности БК (SES-CD), который основан на оценке выраженности четырех эндоскопических признаков в баллах от 0 до 3 в пяти илео-толстокишечных сегментах (табл. 1) [4]. Подсчитывается сумма баллов в каждом из пяти обследованных сегментов кишечника (илеум, правая половина толстой кишки, поперечная ободочная кишка, левые отделы и прямая кишка), и окончательный расчет производится по формуле:

$$\text{SES-CD} = \text{Сумма всех баллов} - 1,4 \cdot \text{Число пораженных участков.}$$

Степень тяжести БК оценивали по критериям Российской группы по изучению ВЗК [1].

Перианальная (свищевая) форма БК характеризуется слизистым и гнойным отделяемым из свищевого хода, дискомфортом в зоне свища, уплотнением в области наружного отверстия свищевого хода. При данной форме заболевания критерием полного ответа на терапию являлось закрытие всех свищей, а частичного ответа – закрытие не менее половины свищей. Эффективность лечения у больных БК с перианальными проявлениями оценивали также по шкале индекса активности перианальной БК (ИАПБК) с максимальным значением 20 баллов.

У пациентов, ранее получавших терапию ГИБП (ИНФ, АДА), прекращение терапии связывали с тремя причинами.

*Первичная неэффективность* – отсутствие ответа после проведения индукционного курса.

*Вторичная неэффективность* – потеря ответа, наступившая после первоначального положительного эффекта, несмотря на попытки оптимизации дозы путем сокращения интервала между введениями или ее увеличения в 2 раза.

*Нежелательные явления* – аллергическая реакция на введение ГИБП.

*Статистическая обработка.* В качестве количественных показателей оценивали среднее и стандартное отклонение, или среднее и диапазон, или интерквартильный диапазон показателей без нормального распределения. Качественные показатели оценивались в процентах и с помощью 95% доверительного интервала (ДИ). Проведены унивариантный и мультивариантный анализы предикторов ответа, при необходимости выполнялась логистическая регрессия.

## Результаты и обсуждение

В исследование включены 39 пациентов: 12 (30,7%) мужчин и 27 (69,3%) женщин. Клинические и демографические показатели больных показаны в табл. 2.

При анализе статуса курения выявлено, что 30 (76,9%) пациентов никогда не курили, 3 (7,7%) были активными курильщиками и 6 (15,4%) отказались от курения после установления диагноза БК. При оценке клинической эффективности мы выделили две группы больных: пациенты без перианальных поражений БК – 14 (35,9%) и пациенты с перианальными поражениями – 25 (64,1%).

ЦЗП вводился подкожно по зарегистрированной в России схеме: 400 мг на неделях 0, 2 и 4 и далее поддерживающая терапия – 400 мг каждые 4 нед.

Средняя продолжительность наблюдения составила 104 нед. Межквартильный диапазон находился в пределах от 28 до 158 нед. Клиническое улучшение разной степени выраженности наступило у 38 из 39 (97,4%) больных БК как с перианальными поражениями, так и без них уже через 10–14 дней после первого введения ЦЗП. Эффективность первого индукционного курса ЦЗП на 6-й неделе оценили у 39 пациентов. К 6-й неделе терапии у 16% пациентов, получавших ЦЗП, достигнута клиническая ремиссия заболевания (ИАБК ≤150 баллов), характеризующаяся уменьшением частоты стула и болевого синдрома, улучшением общего самочувствия; у 41% больных также отмечены улучшение общего самочувствия, нормализация температуры (снижение ИАБК ≥100 баллов).

Один пациент (2,6%) не ответил на терапию ЦЗП. Исходный ИАБК у него составил 448 баллов. После 2-го и 3-го введений препарата ИАБК у него снизился на 66 и на 112 баллов, соответственно, но затем в течение 18 дней активность болезни стала нарастать, достигнув показателей ИАБК 428 баллов. Пациенту оптимизировали дозу ЦЗП в соответствии с рекомендуемой схемой до 400 мг каждые 2 нед, однако в связи с увеличением частоты стула, болями в животе, ухудшением общего самочувствия, лихорадкой выше 38,5 °С больному назначены высокие дозы ГКС с целью купирования обострения заболевания.

Таблица 2. Клинические и демографические характеристики больных

Показатель	Значение
Пол, <i>n</i> (%):	
мужчины	12 (30,7)
женщины	27 (69,3)
Длительность заболевания, годы* (медиана)	2–18 (6)
Средний возраст в момент установления диагноза, годы*	26,5±3,6
Средний возраст в момент начала терапии ЦЗП, годы*	34,5±2,5 (18–54)
Курение, <i>n</i> (%):	
некурящие пациенты	30 (76,9)
активные курильщики	3 (7,7)
курильщики в прошлом	6 (15,4)
Локализация поражения кишечника при БК, <i>n</i> (%):	
подвздошная кишка (L1)	12 (30,7)
толстая кишка (L2)	11 (28,3)
илеоколит (L3)	15 (38,4)
верхние отделы ЖКТ (L4)	1 (2,6)
Форма БК, <i>n</i> (%):	
люминальная (B1)	21 (54,0)
стенозирующая без явлений кишечной непроходимости (B2)	6 (15,3)
пенетрирующая (B3)	12 (30,7)
Перианальные поражения, <i>n</i> (%):	
наличие перианальных осложнений в анамнезе (ремиссия)	12 (30,7)
перианальное поражение в стадии обострения	13 (33,3)
Предыдущие оперативные вмешательства, <i>n</i> (%):	
резекции	4 (10,2)
перианальные вмешательства	8 (20,4)
комбинированные вмешательства	2 (5,1)
Предыдущее лечение, <i>n</i> (%):	
ИНФ	10 (25,6)
АДА	6 (15,4)
ИНФ/АДА	3 (7,7)
Наличие внекишечных проявлений, <i>n</i> (%)	30 (76,9)
Причина отмены предшествующей терапии ГИБП, <i>n</i> (%):	
первичная неэффективность	2 (5,1)
вторичная неэффективность	13 (33,3)
нежелательные явления	4 (10,2)
Средняя продолжительность предшествующего лечения ГИБП, нед**	56,4 (12–106)
Сопутствующая терапия, <i>n</i> (%):	
АЗА	18 (46,1)
месалазин	24 (61,5)
ГКС	3 (7,7)
Применение в качестве противорецидивной терапии послеоперационной БК, <i>n</i> (%)	12 (30,7)
Средний период наблюдения, нед	104±16
межквартильный диапазон	28–158

Примечание. АЗА – азатиоприн. \* – средняя ± стандартное отклонение; \*\* – медиана (95% ДИ).

В группе больных с перианальными поражениями (*n*=13) полное закрытие всех свищей отмечалось у 5 (38,6%) пациентов, частичный ответ – у 4 (30,7%) больных, у 4 (30,7%) закрытия свищей не произошло.

В дальнейшем 38 (97,4%) пациентов, ответивших на терапию (рис. 1), получали поддерживающую терапию ЦЗП 400 мг каждые 2 нед. Через 6, 12, 24 и 36 мес оценили эффективность поддерживающей терапии ЦЗП у 38 пациентов, ответивших на терапию, а также определили долю пациентов с эндоскопическим улучшением и ремиссией.

Положительный клинический ответ и клинической ремиссия на 12-й неделе отмечались у 37 (94,8%) пациентов

(26 пациентов без перианальных поражений и 11 пациентов с перианальными поражениями). Из них среди пациентов без перианальных поражений ремиссия сохранялась у 21 (53,8%) пациента, у 5 (12,8%) пациентов сохранялась положительная клиническая картина. Среди пациентов с перианальными поражениями клиническая ремиссия на 12-й неделе терапии сохранялась у 11 (28,2%) пациентов, у одного пациента (2,6%) вновь произошло открытие свищей на фоне обострения заболевания и развития вторичной потери ответа на лечение ЦЗП, что потребовало оптимизации терапии в виде увеличения кратности введения препарата до 400 мг каждые 2 нед.

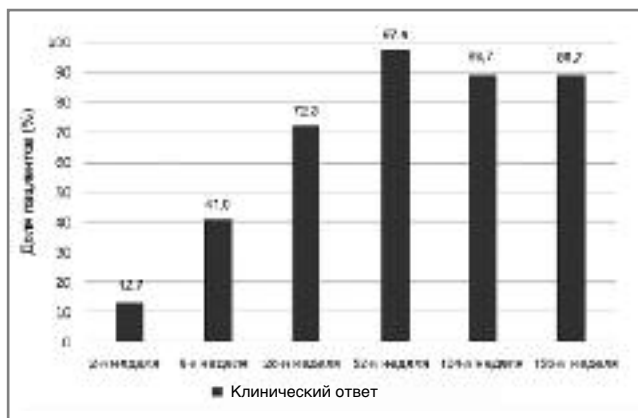


Рис. 1. Длительное поддержание клинического ответа на фоне терапии ЦЗП

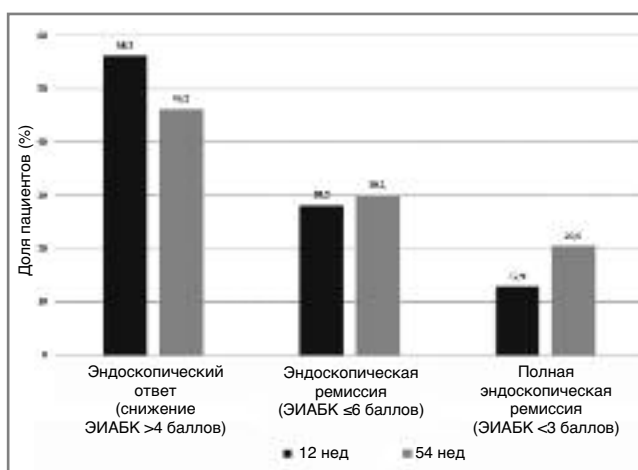


Рис. 2. Динамика эндоскопических показателей к 10-й и 54-й неделям терапии ЦЗП

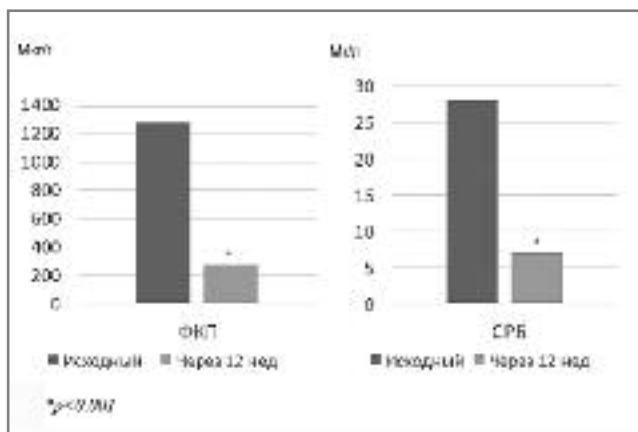


Рис. 3. Динамика уровней ФКП и СРБ на фоне терапии ЦЗП (12 нед)

За время наблюдения на втором и третьем годах терапии, несмотря на оптимизацию схемы лечения, у 3 (7,7%) пациентов развилась вторичная неэффективность ЦЗП с развитием обострения заболевания, что потребовало смены ГИБП. Больные переведены на терапию другими препаратами – ингибитором ФНО- $\alpha$  и ингибитором  $\alpha 4\beta 7$  (ИНФ и ведолизумаб). Следует отметить, что вторичная потеря ответа отмечена у двух пациентов, ранее получавших два

ГИБП, и у одного пациента, ранее получавшего один ГИБП.

Одной из ключевых точек оценки эффективности терапии ГИБП является заживление слизистой оболочки кишки. При проведении контрольной колоноскопии через 12 нед эндоскопический ответ и эндоскопическая ремиссия отмечены у 22 (56,2%) и 11 (28,2%) больных соответственно, полное заживление слизистой оболочки кишки отмечалось у 5 (12,85%) пациентов. Через 54 нед эндоскопические ответ и ремиссия наблюдались у 46,2 и 30,1% больных, полное заживление слизистой оболочки кишки на фоне поддерживающей терапии ЦЗП сохранялось у 8 (20,5%) больных БК (рис. 2).

Полностью отменить ГКС удалось у 21 (87,5%) из 24 пациентов, получавших ГКС в течение 3 мес, не позднее 16-й недели от момента начала терапии ЦЗП, при этом нарастания активности БК не отмечено.

Нами также проведен лабораторный анализ уровня СРБ и фекального кальпротектина (ФКП) в ответ на терапию ЦЗП через 12 нед. Средний уровень ФКП до начала терапии составил  $1280 \pm 210$  мкг/г, средний уровень СРБ до начала терапии –  $26 \pm 4$  мг/л. Через 12 нед отмечено достоверное снижение уровней данных показателей (рис. 3).

Пациенты, принимавшие АЗА ( $n=18$ ; 46,1%) до начала антицитокиновой терапии, продолжили его прием на фоне ЦЗП в прежней дозе. Десяти больным (25,6%), не получавшим АЗА ранее, препарат назначали параллельно с ЦЗП.

На момент окончания исследования по оценке эффективности терапии ЦЗП клиническая ремиссия заболевания (ИАБК  $\leq 150$  баллов) сохранялась у 25 (64,1% от общего числа пациентов) больных БК без перианальных поражений и у 10 (25,6% от общего числа пациентов) пациентов с перианальными поражениями.

Проведен сравнительный анализ ответа на терапию ЦЗП у ранее не получавших («бионаивные») и ранее получавших другой ингибитор ФНО- $\alpha$  пациентов. В первой группе («бионаивные») ответ на терапию через 1 мес, 6 мес и в конце периода наблюдения наступил у 100,0; 95,0 и 95,0%, соответственно. В группе пациентов, ранее получавших ГИБП, ответ наступил у 94,4; 88,9 и 77,7%, соответственно ( $p=0,4$ ). Следует отметить, что среди больных без перианальных поражений мы не обнаружили каких-либо различий в эффективности терапии ЦЗП у «бионаивных» пациентов и пациентов, ранее получавших терапию другим ингибитором ФНО- $\alpha$  ( $p=0,57$ ).

С целью выявления предикторов ответа на терапию мы провели одно- и многомерный анализ различных переменных нашего исследования. Установлена связь между курением и рецидивом БК, требующим оптимизации терапии ЦЗП ( $p<0,05$ ).

Ответ на терапию, характеризующийся снижением уровня СРБ  $<5$  мг/л через 2 нед после назначения ЦЗП, является достоверным признаком хорошего и стойкого ответа на терапию ЦЗП в дозе 400 мг каждые 4 нед ( $p<0,05$ ).

Мы не отметили достоверной связи между потерей ответа, требующего оптимизации терапии ЦЗП, полом ( $p>0,05$ ), возрастом ( $p>0,05$ ), индексом активности БК ( $p>0,05$ ) в исходном периоде, длительностью заболевания ( $p>0,05$ ), распространенностью поражения ( $p=0,5-0,91$ ), предшествующей терапией ( $p>0,05$ ) и содержанием альбумина сыворотки  $<35$  г/л в начале терапии ЦЗП ( $p>0,05$ ; табл. 3). Следует отметить, что в нашем предыдущем анализе эффективности АДА при БК содержание альбумина сыворотки перед началом терапии АДА являлось предиктором стойкого ответа на лечение больных БК [5]. Вероятно, это связано с большим числом пациентов,

**Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов, находящихся в клинической ремиссии на терапии ЦЗП по схеме и потребовавшие оптимизации дозы**

Характеристики	Клиническая ремиссия на фоне терапии ЦЗП 400 мг/4 нед (n=35)	Рецидив/первичная и вторичная потеря ответа (n=4)	ОР	95% ДИ	p
Пол (м/ж), n (%)	10 (28,6)/25 (71,4)	2 (50)/2 (50)			>0,05
Возраст, годы*	29,4±9,8 (18–54)	24,6±4,2 (19–30)			>0,05
Длительность заболевания, годы*	6,4±3,1 (1–18)	5,8±2,4 (2–8)			>0,05
ИАБК, баллы*	322,8±96,8	298,6±88,6			>0,05
Курение, n (%)	1 (2,8)	3 (75,0)	0,04	0,005–0,3	<0,05
Распространенность поражения, n (%):					
терминальный илеит	11 (31,4)	1 (25,0)	1,26	0,2–7,3	0,91
колит	10 (28,6)	1 (25,0)	1,1	0,2–6,7	0,5
илеocolит	12 (34,2)	2 (50,0)	0,7	0,2–2,0	0,51
верхние отделы ЖКТ	1 (2,8)	0	–	–	–
Предшествующая терапия, n (%):					
препараты 5-АСК	30 (85,7)	4 (100,0)	–	–	>0,05
ГКС	32 (91,4)	4 (100,0)	–	–	>0,05
АЗА/меркаптопурин	28 (80,0)	4 (100,0)	–	–	>0,05
Гемоглобин сыворотки >100 г/л в начале терапии ЦЗП, n (%)	18 (51,42)	3 (75,0)	0,7	0,36–1,3	>0,05
Содержание альбумина сыворотки >35 г/л в начале терапии ЦЗП, n (%)	31 (70,9)	0	–	–	>0,05
Уровень СРБ <5 мг/л через 2 нед после начала терапии ЦЗП, n (%)	29 (82,8)	4 (100,0)	0,8	0,7–0,9	<0,05

*Примечание.* ОР – относительный риск, 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота. \* – средняя ± стандартное отклонение (min–max).

включенных в исследование для оценки эффективности АДА.

Таким образом, сохраняющийся уровень СРБ >5 мг/л через 2 нед после начала терапии ЦЗП, а также курение явились достоверными предикторами вторичной потери ответа и необходимости эскалации дозы препарата ( $p < 0,05$ ).

Выходящих за пределы инструкции по медицинскому применению препарата ЦЗП нежелательных явлений в нашем исследовании не отмечалось. Также не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений.

В соответствии с данными мировой литературы, эскалация дозы ЦЗП требуется 2% пациентов [6]. В нашем исследовании доля пациентов с эскалацией дозы составила 7,7% (3 пациента из 39). Это может быть связано со сравнительно небольшим объемом нашей выборки. Кроме того, следует отметить, что эскалация дозы в нашем исследовании потребовалась пациентам с высокой активностью заболевания в исходном периоде и предшествующей неэффективностью двух других (два пациента) ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Еще у одного пациента вторичная потеря ответа на терапию отмечалась через 16 мес от начала лечения. После оптимизации терапии ЦЗП клинический ответ и клиническая ремиссия сохранялись в течение 10 мес.

В целом по результатам нашего исследования можно заключить, что препарат ЦЗП обладает приемлемым профилем переносимости в реальной клинической практике.

## Заключение

Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  существенно повысило терапевтические возможности достижения и поддержания ремиссии у пациентов с воспалительным фенотипом БК и с перианальными поражениями. Тем не менее до 30% пациентов, получающих ГИБП, не отвечают на индукционную терапию ингибитором ФНО- $\alpha$ , а также теряют клинический ответ на первый ингибитор ФНО- $\alpha$  с течением времени: до 20% пациентов теряют ответ в течение первых 12 мес терапии, а более 60% пациентов с язвенным колитом и свыше 50% пациентов с БК имеют как минимум один показатель недостаточной эффективности через 2 года терапии [7]. Частично эти явления можно объяснить появлением антител к ингибитору ФНО- $\alpha$  или активацией еще не изученных иммунных процессов [8]. ЦЗП является моноклональным пэгилированным антителом к ФНО- $\alpha$ , которое не содержит Fc-фрагмент. Отсутствие Fc-фрагмента объясняет низкую частоту обнаружения антител к препарату [9], а это, в свою очередь, объясняет незначительный процент иммунных реакций на введение препарата и нежелательных явлений.

В настоящее время большая часть информации из клинических исследований, метаанализов и неконтролируемых исследований демонстрирует эффективность ЦЗП в поддержании клинического ответа и ремиссии заболевания [10–15].

Результаты нашего исследования свидетельствуют об эффективности терапии ЦЗП как в отношении клинических проявлений БК у пациентов с различной степенью тяжести заболевания в исходном периоде, так и в отношении эндоскопически выявляемых поражений ЖКТ в реальной

клинической практике. Целью дальнейших исследований должно быть выявление предикторов ответа на терапию, что позволит нам выбирать индивидуальную, наиболее подходящую для каждого конкретного пациента, тактику лечения БК.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуйских Е.Ю., Варданын А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология*. 2017;2(60):7-29 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abdulganiev DI, Abdulhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AY, Bolikhov KV, Valuyskika EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Grigoryev EG, Gubonina IV, et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2017;2(60):7-29 (In Russ)].
- Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000301.
- Sartor RB, Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells. *Mucos Immunol*. 2005;30:681-701. doi: 10.1016/B978-012491543-5/50039-5
- Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Dec;16(12):2131-6. doi: 10.1002/ibd.21300
- Князев ОВ, Каграманова АВ, Ручкина ИН, Фадеева НА, Лищинская АА, Болдырева ОН, Жулина ЕЮ, Щербаков ПЛ, Орлова НВ, Кирова МВ, Парфенов АИ. Эффективность адалимумаба при болезни Крона в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):20-7 [Knyazev OV, Kagramanova AV, Ruchkina IN, Fadeeva NA, Lishchinskaya AA, Boldyreva ON, Zhulina EYu, Shcherbakov PL, Orlova NV, Kirova MV, Parfenov AI. Efficacy of adalimumab in Crohn's disease in real clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):20-7 (In Russ)].
- Rubin DT, Kane S, Jaganathan S, Palmer L, Anissa Cyhaniuk A. Web Exclusive: Real-World Anti-TNF Dose Escalation in Patients With Crohn's Disease. *Am J Pharm Benefits*. 2015;7(5):e135-e140.
- De Silva PSA, Nguyen DD, Sauk J, Korzenik J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Long-term outcome of a third anti-TNF monoclonal antibody after the failure of two prior anti-TNFs in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(5):459-66. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05214.x
- Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs*. 2004;64:1766-7. doi: 10.2165/00003495-200464160-00004
- Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):180-90. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10941.x
- Harrold LR, Litman HJ, Saunders KC, Dandreo KJ, Gershenson B, Greenberg JD, Low R, Stark J, Suruki R, Jaganathan S, Kremer JM, Yassine M. One-year risk of serious infection in patients treated with certolizumab pegol as compared with other TNF inhibitors in a real-world setting: data from a national U.S. rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jan 2;20(1):2. doi: 10.1186/s13075-017-1496-5
- Vande Castele N, Feagan BG, Vermeire S, Yassine M, Coarse J, Kosutic G, Sandborn WJ. Exposure-response relationship of certolizumab pegol induction and maintenance therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(2):229-37. doi: 10.1111/apt.14421
- Vavricka SR, Spasojevic M, Rogler G, Schoepfer AM, Seibold F, Borovicka J, Frei P, Zeitl J, Greuter T, Manser C, Scharl M, Misselwitz B, Straumann A, Michetti P, Biedermann L; Long-Term Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in an Unselected Crohn's Disease Population: The FACTS III Survey. *Dig Dis*. 2017;35(5):423-32. doi: 10.1159/000475494
- Sandborn WJ, Wolf DC, Kosutic G, Parker G, Schreiber S, Lee SD, Abraham B, Afzali A, Arsenescu RI, Gutierrez A, Spearman M, Coarse J, Feagan BG. Effects of Transient and Persistent Anti-drug Antibodies to Certolizumab Pegol: Longitudinal Data from a 7-Year Study in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul;23(7):1047-56. doi: 10.1097/MIB.0000000000001100
- Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, et al. Reinduction with Certolizumab Pegol in Patients with Relapsed Crohn's Disease: Results from the PRECISE 4 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:696-702. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.024
- Lichtenstein GR. Continuous Therapy with Certolizumab Pegol Maintains Remission of Patients with Crohn's Disease for up to 18 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:600-9. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.014

Поступила 07.02.2018