

Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона

О. Б. Щукина¹, Э. А. Кондрашина³, А. М. Харитидис², Е. Г. Вепрева²,
А. Г. Харитонов², А. Ю. Барановский³

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

The effect of maintenance therapy on Crohn's disease clinical outcomes

O.B. Schukina¹, E.A. Kondrashina³, A.M. Kharitidis², Ye.G. Vepreva²,
A.G. Kharitonov², A.Yu. Baranovsky³

¹State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

²City clinical hospital No. 31, Saint-Petersburg, Russian Federation

³Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Цель исследования. Изучить влияние базисных методов лечения на клинические исходы болезни Крона (БК) у больных с воспалительной и осложненными формами заболевания.

Материал и методы. Проведено 5-летнее проспективное наблюдение 210 больных БК, получающих базисную терапию. Ответ на лечение оценивали в условиях реальной жизни согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита (ЕССО). Устанавливались благоприятные и неблагоприятные исходы, а также влияние на них различных видов медикаментозного лечения.

Результаты. При поддерживающей терапии месалазином в случае воспалительной формы БК отсутствовала статистически значимая потребность в усилении лечения в среднесрочной перспективе ($p=0,0088$, ОШ=0,46, 95%ДИ=0,26–0,80). «Стероидсберегающий эффект» иммуносупрессоров наблюдался в основном у лиц с воспалитель-

Aim of investigation. To study the effect of maintenance therapy on clinical outcomes of Crohn's disease (CD) in patients with inflammatory and complicated forms.

Material and methods. Five-year prospective study of 210 patients with CD receiving maintenance therapy was carried out. Treatment response was estimated in real-life conditions according to the guidelines of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Treatment response and failure at different types of pharmaceutical treatment were estimated.

Results. At mesalazine maintenance therapy in patients with inflammatory forms of CD there was no statistically significant demand in treatment enhancement for medium-term perspective ($p=0,0088$, OR=0,46, 95% CI=0,26–0,80). «The steroid-sparing effect» of immunosuppressors was observed generally in all patients with inflammatory form of disease, which provided reduction of steroid dependency rate by 17%. Repeated prescription of systemic steroids led to development of

Щукина Оксана Борисовна — кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова». Контактная информация: burmao@gmail.com; 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

Schukina Oksana B. — MD, lecturer, State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University». Contact information: burmao@gmail.com; 197110, St. Petersburg, Dynamo Ave., 3.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор Санкт-Петербургского государственного университета

Baranovsky Andrey Yu. — MD, PhD, professor of Saint-Petersburg University

Поступила: 21.10.2016 / Received: 21.10.2016

ной формой заболевания, позволяя снизить частоту стероидозависимости на 17%. Повторное назначение системных стероидов чаще приводило к развитию стероидозависимости у больных с осложнениями ($p=0,0083$, ОШ=10,1, 95%ДИ=1,9–52,5). Долгосрочные исходы, связанные с поддерживающей биологической терапией, свидетельствуют о более частом заживлении слизистой оболочки при воспалительной ($p=0,0423$, ОШ=3,3, 95%ДИ=1,2–9,4), но не осложненной форме заболевания.

Выводы. Поддерживающая терапия месалазином возможна только у больных с воспалительной формой БК без системной активности под динамическим контролем лечащего врача. Во избежание прогрессирования процесса необходимо избегать повторного курса системных стероидов у пациентов с неосложненной формой заболевания. В случае развития осложнений комбинация системных стероидов и иммуносупрессоров неэффективна. Биологическую терапию можно рассматривать в виде болезнь-модифицирующего лечения у лиц с воспалительной формой БК. Решение о медикаментозном лечении больных с осложнениями заболевания должно приниматься совместно гастроэнтерологами и хирургами-колопроктологами.

Ключевые слова: болезнь Крона, исходы, лечение.

steroid-dependency in complicated forms more frequently ($p=0,0083$, OR=10,1, 95% CI=1,9–52,5). The long-term outcomes related to biological maintenance therapy demonstrate more frequent mucosal healing at inflammatory ($p=0,0423$, OR=3,3, 95%CI=1,2–9,4), though not for complicated forms of disease.

Conclusions. Mesalazine maintenance therapy is possible only at patients with the inflammatory form of CD without systemic activity under close follow-up by physician. In order to avoid disease progression it is necessary to avoid repeated application of systemic steroids at uncomplicated forms of disease. In complicated cases the combination of systemic steroids and immunosuppressants is ineffective. Biological therapy should be considered as disease-modifying treatment in patients with inflammatory forms of CD. The decision on pharmaceutical treatment of patients with complications should be made by gastroenterologists in consort with surgeons-coloproctologists.

Key words: Crohn's disease, outcomes, treatment.

Для цитирования: Шукина О.Б., Кондрашина Э.А., Харитидис А.М., Вепрева Е.Г., Харитонов А.Г., Барановский А.Ю. Влияние базисной терапии на клинические исходы болезни Крона. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(6):112-9
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-112-119

For citation: Schukina O.B., Kondrashina E.A., Kharitidis A.M., Vepreva Ye.G., Kharitonov A.G., Baranovsky A.Yu. The effect of maintenance therapy on Crohn's disease clinical outcomes. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):112-9 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-112-119

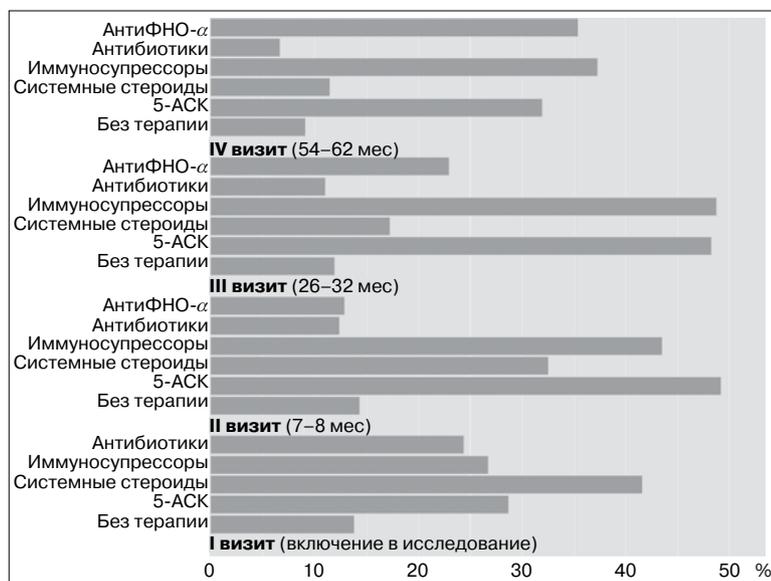
Базисные методы лечения *болезни Крона* (БК) имеют различное влияние на клинические исходы и прогрессирование заболевания в рутинной практике. В популяционном исследовании, проведенном A.V. Ramadas и соавт. в 2010 г., было предположено, что иммуносупрессоры и блокаторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α) могут снизить частоту оперативных вмешательств у таких больных [1]. Однако в дальнейшем установлено, что снижение потребности в хирургическом лечении наблюдается только при воспалительной форме БК до развития осложнений [2–4]. Назначение иммуносупрессоров и блокаторов ФНО- α на стадии развития осложнений было ассоциировано с высоким риском оперативного вмешательства и соответственно неэффективностью консервативной терапии [4, 5]. В противоположность этому J. Cosnes и соавт. обнаружили, что более широкое использование иммуносупрессоров в лечении больных БК в период 1978–2002 гг. не коррелировало со снижением частоты проведенных хирургических операций [6].

Неоднородность в исследованиях может быть связана с тем, что в прошлом авторами не учи-

тывались сроки индукции терапии иммуносупрессорами и/или препаратами антиФНО- α относительно времени появления осложнений БК [7]. К тому же результаты рандомизированных контролируемых исследований не могут полностью соответствовать ведению больных в повседневной практике, так как стриктурирующие и пенетрирующие осложнения, как правило, относятся к критериям исключения или недостаточно учитываемы в ходе клинических испытаний. Наблюдательные когорты являются лучшим из имеющихся в распоряжении практикующих врачей доказательством и подспорьем для принятия важных клинических решений [4].

Материал и методы исследования

Из регистра пациентов с *воспалительными заболеваниями кишечника* (ВЗК), проспективно наблюдаемых с 01.01.2008 г. в Городском центре диагностики и лечения ВЗК в составе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербурга, в исследование были включены 210 больных БК (средний возраст на момент постановки диагноза $36,8 \pm 1,1$ года). От каждого полу-



Основные группы препаратов базисной терапии, назначавшиеся в ходе исследования, % больных

The basic groups of drugs for maintenance therapy, prescribed within the study

чено добровольное информированное согласие на его проведение. Диагноз БК устанавливался на основании результатов клинических, эндоскопических, гистологических, рентгенологических исследований и по операционному материалу.

Согласно Монреальской классификации БК [8], все пациенты были распределены по фенотипу заболевания в зависимости от локализации (L1 подвздошная, L2 толстая, L3 подвздошно-толстокишечная кишка, L4 поражение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта) и формы БК (B1 воспалительная, B2 стриктурирующая, B3 пенетрирующая, р – перианальная). В соответствии с рекомендациями *Европейского общества по изучению болезни Крона и язвенного колита* (ЕССО) [9] и условиями реальной жизни для индукции ремиссии в зависимости от степени тяжести и локализации БК использовались препараты 5-АСК или системные стероиды в комбинации с азатиоприном. Выбор поддерживающей терапии основывался на эффективности препаратов в фазе индукции ремиссии. При недостаточной эффективности лечение усиливалось иммуносупрессорами или препаратом антиФНО-α (см. рисунок).

Ответ на базисную терапию оценивался в условиях реальной жизни согласно рекомендациям ЕССО, при этом устанавливались благоприятные и неблагоприятные исходы (см. таблицу).

Исходы болезни Крона

При статистическом анализе использовалась свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом «R». Для анализа

переменных применялись дисперсионный анализ (ANOVA), *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна–Уитни для сравнения групп, рассчитывались *отношение шансов* (ОШ) и его 95% *доверительный интервал* (ДИ). Для изучения независимости переменных проводилось построение таблиц сопряженности с использованием коэффициента Пирсона χ^2 . Для расчета корреляций между численными переменными применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) для численных переменных. Методами регрессионного анализа оценивались показания к назначению тех или иных групп препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Монотерапия препаратами 5-АСК на I визите составила 12% и, как правило, назначалась больным с легкой активностью БК, что соответствовало существующим европейским и российским рекомендациям [9, 10]. Нами не было установлено влияние указанного лечения на краткосрочные исходы. В ходе визита монотерапия препаратами 5-АСК продолжена у 18% больных, чаще месалазином с рН-независимым высвобождением ($p=0,0338$, ОШ=3,10, 95%ДИ=1,16–8,26).

На III визите лечение препаратами 5-АСК ассоциировалось с отсутствием клинической ремиссии ($p=0,0087$, ОШ=0,41, 95%ДИ=0,22–0,78), однако с меньшей потребностью в хирургическом вмешательстве ($p=0,203$, ОШ=0,25, 95%ДИ=0,08–0,77), что в целом связано с исходно меньшей активностью заболевания у этой группы пациентов. Комбинация препаратов 5-АСК с индукционным курсом системных стероидов с последующей попыткой поддерживающей терапии препаратами 5-АСК приводила в 33% случаев к стероидозависимости, аналогичной таковой при монотерапии системными стероидами, возникавшей в 2 раза чаще (30%), чем при использовании комбинации системных стероидов с иммуносупрессорами (17%), $p=0,0466$, ОШ=2,62, 95%ДИ=1,09–6,33.

Поддерживающая монотерапия препаратами 5-АСК проводилась 19% больных на III визите и 15% – на IV визите (как правило, пациентам, получавшим ее с момента начала лечения, без потребности в иммуносупрессорах). В целом у них не развивались неблагоприятные исходы, связанные с прогрессированием заболевания или необходимостью хирургического лечения. Назначение препаратов антиФНО-α по завершении исследования потребовалось 1 больному (2%), получавшему монотерапию препаратами 5-АСК на III визите.

Исходы болезни Крона

Клинические исходы	
благоприятные	неблагоприятные
<p>Клиническая ремиссия, определяемая оценкой клинициста - нормализация стула, отсутствие абдоминальных болей</p> <p>Лабораторная ремиссия — нормализация уровня СРБ, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ</p> <p>Эндоскопическая ремиссия (SES-CD ≤ 6 баллов) — отсутствие или легкая степень эндоскопической активности БК и отсутствие изъязвлений в сегменте, в котором они были в начале исследования</p> <p>Ремиссия по данным МРЭ — регресс МРЭ-признаков активности и/или индекс MaRIA < 50 баллов</p>	<p>Стероидозависимость — согласно определению ЕССО</p> <p>Непереносимость тиопуринов — появление побочных эффектов, послуживших причиной отмены препарата</p> <p>Отсутствие ответа на терапию/неполный ответ — незначительное улучшение или отсутствие улучшения согласно клиническим, лабораторным, эндоскопическим данным и результатам МРЭ</p> <p>Клиническое ухудшение/обострение — усиление или возобновление симптомов, определяемое оценкой клинициста</p> <p>Повышение лабораторной активности — ухудшение лабораторных показателей (повышение уровня СРБ, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ)</p> <p>Отсутствие эндоскопической ремиссии (визиты III, IV) — отсутствие достижения значения SES-CD ≤ 6 и/или сохраняющиеся изъязвления слизистой оболочки в том сегменте, в котором они были в начале исследования</p> <p>Ухудшение по данным эндоскопии — повышение значения балльной оценки индекса SES-CD и/или появление изъязвлений слизистой оболочки по данным илеоколоноскопии в сегменте, в котором они отсутствовали в начале исследования</p> <p>Ухудшение по данным МРЭ — повышение балльной оценки индекса MaRIA, отрицательная динамика отдельных МРЭ-признаков (утолщение стенки кишки, усиление сигнала на ТВ взвешенных изображениях, постконтрастное усиление, увеличение лимфатических узлов)</p> <p>Потребность в усилении терапии иммуносупрессорами</p> <p>Необходимость назначения препаратов антиФНО-α</p> <p>Потребность в экстренной госпитализации по поводу БК — определялась как эпизод повышения активности заболевания с необходимостью госпитализации</p> <p>Потребность в хирургическом лечении — определялась как эпизод повышения активности заболевания с необходимостью хирургического вмешательства, с изменением или без коррекции медикаментозной терапии</p>

МРЭ — магнитно-резонансная энтерография

MaRIA — магнитно-резонансный индекс активности

SES-CD — упрощенная эндоскопическая балльная оценка болезни Крона

ЕССО — Европейское общество по изучению болезни Крона и язвенного колита

Наши результаты соответствуют существующему представлению о небольшой популяции больных БК с крайне медленным прогрессированием заболевания, не нуждающихся в применении системных стероидов и иммуносупрессоров [9, 11–13].

Таким образом, у больных с воспалительной формой БК, отсутствием системной активности и легкой эндоскопической активностью назначение препаратов 5-АСК можно рассматривать в качестве поддерживающей терапии (SES-CD ≤ 6). Последнюю следует проводить только тем пациентам, которые ответили на индукционную терапию препаратами 5-АСК. При назначении системных стероидов необходимо подключение иммуносупрессоров. Долгосрочный прием препаратов 5-АСК в виде монотерапии возможен при отсутствии признаков прогрессирования заболевания под постоянным строгим контролем активности воспалительного процесса.

Согласно рекомендациям I Консенсуса ЕССО [14] по индукции ремиссии у больных с средне-тяжелой БК, в нашем исследовании системные

стероиды назначались каждому второму пациенту, в большинстве случаев в комбинации с тиопуринами, но у 20% больных в виде монотерапии. Назначение системных стероидов было связано с колитом Крона ($p=0,0051$, ОШ=2,52, 95%ДИ=1,35–4,69), что соответствует данным других авторов о более редком их применении при L1 локализации [15]. Анализ краткосрочных исходов показал, что у 30% пациентов, получавших монотерапию системными стероидами, сформировалась стероидозависимость ($p=0,0030$, ОШ=3,6, 95%ДИ=1,6–8,1) — достоверно чаще у больных с неосложненной формой заболевания ($p=0,0010$, ОШ=5,38, 95%ДИ=2,01–14,39).

Комбинация системных стероидов с тиопуринами (1-я линия терапии) при последующем поддерживающем лечении иммуносупрессорами чаще приводила к лабораторной ремиссии ($p=0,0315$, ОШ=2,15, 95%ДИ=1,12–4,12). Однако у 36% больных развилась стероидозависимость ($p=0,0002$, ОШ=5,7, 95%ДИ=2,5–12,9) с потребностью в повторном курсе системных стероидов

или, в качестве 2-й линии терапии, в назначении препаратов антиФНО- α . Причем на формирование стероидозависимости не оказывало влияние наличие осложненной ($p=0,0014$, ОШ=13,87, 95%ДИ=2,18–155,26) или неосложненной ($p=0,0043$, ОШ=4,51, 95%ДИ=1,68–12,14) формы заболевания. Оперативному лечению подверглись 16% больных. В целом потребность в назначении антиФНО- α в качестве 2-й линии терапии во время II визита возникла у каждого четвертого больного, получавшего комбинированную терапию системными стероидами и тиопуринами при установлении диагноза.

В ходе II визита системные стероиды назначались при сохраняющейся высокой лабораторной и эндоскопической активности заболевания [16]. Потребность повторного их использования выявлялась у 46% больных, что согласуется с данными Г.Т. Но и соавт. [17]. Во время III визита стероидозависимость развилась в 26% случаев, причем с одинаковой частотой как при монотерапии (15%), так и при комбинированной терапии с иммуносупрессорами (17%). Повторное назначение системных стероидов достоверно чаще приводило к появлению стероидозависимости у больных с осложненными формами БК ($p=0,0083$, ОШ=10,1, 95%ДИ=1,9–52,5), что сопоставимо с мнением других исследователей [4], тогда как при неосложненной форме оно являлось фактором риска потребности в блокаторах антиФНО- α ($p=0,0019$, ОШ=6,5, 95%ДИ=2,0–21,0). Необходимость назначения препаратов антиФНО- α на III визите у больных, получавших системные стероиды на II визите, оставалась такой же, составляя 25%.

Несмотря на комбинированную терапию системными стероидами и иммуносупрессорами, стероидозависимость на IV визите формировалась у 25% больных, при этом чаще при воспалительной форме заболевания ($p=0,0010$, ОШ=11,1, 95%ДИ=2,6–56,1). Потребность в их повторном приеме встречалась в 11% случаев.

Неблагоприятные клинические исходы во время IV визита у лиц, получавших системные стероиды на III визите, включали повышение клинической, лабораторной ($p=0,0446$, ОШ=2,8, 95%ДИ=1,1–7,1) и эндоскопической ($p=0,0006$, ОШ=5,8, 95%ДИ=2,1–15,7) активности болезни, ее прогрессирование по данным МРЭ. У 39% пациентов возникла потребность в госпитализации, у 30% – в хирургическом лечении. Прогрессирование клинической формы заболевания по завершении наблюдения отмечалось у 36% больных, причем при воспалительной форме в 44% случаев.

В ходе всего наблюдения «стероидсберегающий эффект» регистрировался в основном у больных с воспалительной формой БК, позволяя снизить частоту стероидозависимости на 17%. При наличии осложнений комбинация с иммуносупрессорами на

26% чаще приводила к стероидозависимости, чем монотерапия системными стероидами. Назначение последних было сопряжено с прогрессированием пенетрирующих, но не стриктурирующих осложнений, что позволяет выделить профиль пациентов, которым категорически противопоказаны эти препараты из-за их неэффективности и риска септических осложнений. Наблюдаемые нами неблагоприятные долгосрочные клинические исходы, связанные с повторными курсами системных стероидов, позволяют расценивать данную терапию как способствующую прогрессированию БК. Стероидозависимость у пациентов с осложненной формой заболевания должна рассматриваться в качестве показания к хирургическому лечению, а у больных с воспалительной формой – к назначению биологической терапии.

Показанием для поддерживающей терапии иммуносупрессорами являлась исходно высокая лабораторная и эндоскопическая активность БК, потребовавшая для индукции ремиссии применения системных стероидов [9]. Их назначение на II визите было связано с более частым наступлением клинической – 36% больных ($p=0,0146$, ОШ=2,25, 95%ДИ=1,21–4,18) и лабораторной – 19% больных ($p=0,0269$, ОШ=2,81, 95%ДИ=1,19–6,64) ремиссии в среднесрочной перспективе. Но у каждого четвертого больного, изначально ответившего на иммуносупрессоры, во время III визита возникла потребность в препаратах антиФНО- α ($p=0,0001$, ОШ=6,37, 95%ДИ=2,47–16,43). В ходе всего наблюдения из-за непереносимости (чаще миелотоксичности) у 11% пациентов сохранялся риск отмены иммуносупрессоров. Таким образом, несмотря на более частое достижение клинической и лабораторной ремиссии заболевания в среднесрочной перспективе, у больных, получающих тиопурины, требуется тщательный контроль активности БК и в случае необходимости своевременное усиление базисной терапии – применение антиФНО- α .

На III визите иммуносупрессоры чаще назначались больным с увеличением СОЭ (21,98 и 14,88, $p=0,0034$) и большей средней концентрацией фекального кальпротектина (407,21 и 183,23, $p=0,0124$), свидетельствующими о сохраняющейся активности БК. Кроме того, они включались в терапию пациентов молодого возраста, с наличием при постановке диагноза периаанальной БК ($p=0,0009$, ОШ=3,24, 95%ДИ=1,64–6,40) и тяжелых эндоскопических поражений ($p=0,0221$, ОШ=2,70, 95%ДИ=1,21–6,02), что согласуется с данными других исследователей и рекомендациями ЕССО относительно лечения больных с признаками плохого прогноза [9, 17].

Рядом авторов не продемонстрировано превосходство тиопуринов над плацебо в рамках поддерживающей терапии [18, 19]. В нашем исследовании тоже отсутствовала статистически значи-

мая связь достижения эндоскопической ремиссии на IV визите с поддерживающей монотерапией этими препаратами. Но в ходе III визита последняя оказывала протективный эффект у больных с осложненной формой БК в виде снижения частоты госпитализаций ($p=0,0074$, ОШ=0,09, 95%ДИ=0,01–0,69) и хирургического лечения ($p=0,0227$, ОШ=0,18, 95%ДИ=0,02–0,86). Однако вне зависимости от формы заболевания достоверно чаще на IV визите наблюдалась потребность в назначении антиФНО- α у лиц, получающих поддерживающую монотерапию иммуносупрессорами.

В конце наблюдения 35% пациентов, получавших поддерживающую комбинированную терапию антиФНО- α с иммуносупрессорами, потребовалась оптимизация дозы препаратов антиФНО- α ($p=0,0182$, ОШ=10,35, 95%ДИ=1,29–83,27), причем в 2 раза чаще при изначально осложненной форме БК. Этот факт можно рассматривать как низкую эффективность данного подхода у больных с осложненной формой болезни. Схожие результаты продемонстрированы в работе G. W. Mogan и соавт. [4]. Кроме того, на IV визите у 19% больных наблюдалась потребность в усилении терапии метотрексатом ($p=0,0014$, ОШ=5,00, 95%ДИ=1,85–13,51), а у каждого четвертого пациента – в назначении антиФНО- α ($p=0,0086$, ОШ=2,95, 95%ДИ=1,36–6,38), что можно расценивать как рефрактерность к тиопуринам. На необходимость более пристального изучения больных с рефрактерностью к иммуносупрессорам указывают авторы II Консенсуса ЕССО по БК [9].

Таким образом, в ходе наблюдения изначально более высокая активность заболевания у лиц, получавших лечение иммуносупрессорами, отсутствие связи терапии иммуносупрессорами с неблагоприятными исходами в долгосрочной перспективе, а также протективный эффект указанной группы препаратов в отношении хирургических вмешательств у больных с осложненной формой болезни предполагают умеренный болезнь-модифицирующий эффект терапии в рутинной практике. Однако формирование рефрактерности к иммуносупрессорам свидетельствует о необходимости не только строгого контроля побочных проявлений, но и объективной оценки ответа на терапию.

Согласно рекомендациям ЕССО, антибактериальные препараты назначались в составе другой базисной терапии у больных с высокой клинической и эндоскопической активностью БК, а также при наличии осложнений по данным визуализации [9]. При этом нами не установлено влияние лечения антибактериальными препаратами на краткосрочные и среднесрочные исходы.

Терапия препаратами антиФНО- α при установлении диагноза назначалась лишь 4 больным

БК (из них только 1 пациенту с воспалительной формой, т.е. на ранней стадии заболевания). По завершении 5-летнего периода наблюдения был оперирован только 1 пациент с пенетрирующей со структурами формой БК.

На II визите препараты антиФНО- α получали 13% пациентов, чаще с более тяжелыми эндоскопическими поражениями ($p=0,0193$, ОШ=3,65, 95%ДИ=1,34–9,95), перианальной БК ($p=0,0488$, ОШ=2,54, 95%ДИ=1,09–5,91) и в случаях назначения системных стероидов при постановке диагноза ($p=0,0261$, ОШ=2,74, 95%ДИ=1,19–6,33), что соответствует рекомендациям ЕССО об исходном лечении пациентов с более агрессивным течением БК [9]. Уже среднесрочные исходы (визит III) свидетельствовали о более редко возникающем клиническом ухудшении ($p=0,0006$, ОШ=0,16, 95%ДИ=0,05–0,47) и меньшей потребности в усилении терапии иммуносупрессорами ($p=0,0352$, ОШ=0,13, 95%ДИ=0,02–0,95), что определялось нами как «иммуносупрессор-сберегающий» эффект антиФНО- α . Наши результаты сопоставимы с данными рандомизированных контролируемых испытаний, демонстрировавших протективный эффект терапии с применением антиФНО- α в отношении потребности в хирургических вмешательствах [20, 21]. Таким образом, препараты антиФНО- α должны рассматриваться в качестве 2-й линии терапии у больных с тяжелыми эндоскопическими поражениями, перианальной БК и потребностью в системных стероидах и иммуносупрессорах при установлении диагноза.

Поддерживающая терапия препаратами антиФНО на III визите проводилась 23% больных, как правило, в случаях перианальных поражений ($p=0,0192$, ОШ=2,44, 95%ДИ=1,21–4,91), назначения системных стероидов и иммуносупрессоров при установлении диагноза ($p=0,0111$, ОШ=2,44, 95%ДИ=1,27–4,71 и $p=0,0030$, ОШ=2,593 95%ДИ=1,48–5,80 соответственно) и оценке ответа на терапию ($p=0,0364$, ОШ=2,13, 95%ДИ=1,10–4,14 и $p=0,0004$, ОШ=3,45, 95%ДИ=1,76–6,77), что в целом соответствует рекомендациям ЕССО [9]. Более частое применение препаратов антиФНО- α при L2 локализации ($p=0,0432$, ОШ=2,14, 95%ДИ=1,08–4,23) согласуется с результатами исследования, показавшего лучший ответ на прием антиФНО- α у больных с колитом Крона, чем у пациентов с поражением подвздошной кишки [22].

Во время IV визита терапия препаратами антиФНО- α проводилась 46% больным. Расширенные показания для их назначения включали стероидозависимость, неэффективность тиопуринов, клиническое ухудшение и прогрессирование по данным эндоскопии и МРЭ, а также потребность в хирургическом вмешательстве, что отражает увеличение в исследуемой популяции лиц с прогрессирующим фенотипом болезни.

Более частое назначение антиФНО- α после оперативного лечения на IV визите рассматривалось нами в качестве профилактики рецидива после индукции хирургической ремиссии.

Долгосрочные исходы на IV визите, связанные с поддерживающей терапией антиФНО- α , свидетельствуют о более частом заживлении слизистой оболочки (23%) у пациентов с воспалительной ($p=0,0423$, ОШ=3,3, 95%ДИ=1,2–9,4), но не с осложненной формой заболевания. Достижение эндоскопической ремиссии на IV визите было обусловлено хорошими клиническими исходами. У 44% больных, получавших поддерживающую терапию антиФНО- α , по завершении исследования наблюдалась клиническая ремиссия. Это согласуется с мнением G. W. Morgan и соавт., показавших при ретроспективной оценке большой когорты больных БК, что лучшие исходы возможны при назначении больным иммуносупрессоров или препаратов антиФНО- α до появления осложнений БК [4]. В нашем исследовании препараты антиФНО- α в качестве альтернативы хирургическому лечению на IV визите назначались в 63% случаев ($p=0,0011$, ОШ=3,93, 95%ДИ=1,75–8,80).

Терапия антиФНО- α может уменьшить воспалительный компонент в стриктуре и тем самым предотвратить оперативное вмешательство или сократить объем резекции [23]. По завершении исследования каждому четвертому пациенту была необходима оптимизация дозы препарата ($p=0,0000$, ОШ=45,97, 95%ДИ=5,76–366,79), что можно расценивать как рефрактерность к антиФНО- α . Потребность в коррекции дозы зависела от нарушения режима введения инфликсимаба в ходе поддерживающей терапии ($p=0,0104$, ОШ=8,31, 95%ДИ=1,33–94,29). При этом нами отмечен положительный эффект иммуносупрессоров в составе поддерживающей терапии в комбинации с инфликсимабом.

Таким образом, применение антиФНО- α в рутинной практике можно рассматривать как болезнь-модифицирующее лечение в долгосроч-

ной перспективе у больных с воспалительной формой БК, а также в качестве альтернативы хирургическому вмешательству у некоторых пациентов с сформировавшимися стриктурирующими осложнениями. Это подчеркивает важность регулярного мониторинга активности заболевания и междисциплинарного взаимодействия гастроэнтерологов и колопроктологов с целью своевременной стратификации больных для хирургического лечения и/или более агрессивной терапии. В связи с возможным нарушением плановых инфузий инфликсимаба в повседневной практике целесообразна его комбинация с иммуносупрессорами. С целью достижения заживления слизистой оболочки терапию следует назначать на ранней стадии БК до появления осложнений.

Выводы

Поддерживающую терапию препаратами 5-АСК следует проводить только тем пациентам с воспалительной формой БК, которые ответили на индукционную терапию указанными препаратами. У них должна отсутствовать системная активность заболевания, возможна легкая эндоскопическая активность. Долгосрочная монотерапия месалазином допустима при отсутствии признаков прогрессирования в ходе постоянного контроля активности заболевания.

Для предотвращения прогрессирования БК следует избегать повторного назначения системных стероидов у больных с неосложненной формой болезни. У пациентов с осложнениями БК комбинация системных стероидов и иммуносупрессоров неэффективна.

Для достижения благоприятных клинических исходов антиФНО- α -терапию необходимо назначать на воспалительном этапе БК.

У больных с осложненной формой заболевания решение вопроса о медикаментозном лечении должно приниматься путем взаимодействия гастроэнтерологов и колопроктологов после обсуждения показаний к хирургическому лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы / References

1. Ramadas A. V., Gunesh S., Thomas G. A., Williams G. T., Hawthorne A. B. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59(9):1200-6.
2. Reinisch W., Wang Y., Oddens B. J. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:568-76.
3. Rutgeerts P., vanAssche G., Sandborn W. J. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012; 142:1102-11.
4. Moran G. W., Dubeau M. F., Kaplan G. G., Yang H., Seow C. H., Fedorak R. N., Dieleman L. A., Barkema H. W., Ghosh S., Panaccione R. Alberta inflammatory bowel disease consortium. Phenotypic features of Crohn's disease associated with failure of medical treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(3):434-42.

5. *Peyrin-Biroulet L., Oussalah A., Williet N., Pillot C., Bresler L., Bigard M.A.* Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut* 2011; 60(7):930-6.
6. *Cosnes J., Nion-Larmurier I., Beaugerie L., Afchain P., Tiret E., Gendre J.P.* Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005; 54(2):237-41.
7. *Thia K.T., Sandborn W.J., Harmsen W.S.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010; 139:1147-55.
8. *Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2005 Sep; 19 (Suppl. SA): 5-36.
9. *Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O., Lémann M., Söderholm J., Colombel J.F., Danese S., D'Hoore A., Gassull M., Gomollón F., Hommes D.W., Michetti P., O'Morain C., Oresland T., Windsor A., Stange E.F., Travis S.P.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1):28-62.
10. *Su C., Lichtenstein G.R., Krok K., Bressinger C.M., Lewis J.D.* A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(5):1257-69.
11. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf. [Diagnostics and treatment of Crohn's disease in adults: guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. 2013. URL: http://www.gastro.ru/userfiles/Recom_BK.pdf.]
12. *Frøslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H.; IBSEN Group.* Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133(2):412-22.
13. *Bokemeyer B., Katalinic A., Klugmann T., Franke G., Weismuller J., Cepelis-Kastner S., Reimers B., Kruis W.* Predictive factors for a mild course of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2009; 3:82.
14. *Hanauer S.B., Strömberg U.* Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(5):379-88.
15. *Travis S.P., Stange E.F., Lémann M., Oresland T., Chowers Y., Forbes A., d'Haens G., Kitis G., Cortot A., Prantera C., Marteau P., Colombel J.F., Gionchetti P., Bouhnik Y., Tiret E., Kroesen J., Starlinger M., Mortensen N.J.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 (Suppl. 1):i16-35.
16. *Olaison G., Sjö Dahl R., Tagesson C.* Glucocorticoid treatment in ileal Crohn's disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. *Gut* 1990; 31(3):325-8.
17. *Ho G.T., Chiam P., Drummond H., Loane J., Arnott I.D., Satsangi J.* The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):319-30.
18. *Hindorf U., Lindqvist M., Hildebrand H., Fagerberg U., Almer S.* Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):331-42.
19. *Lemann M., Cuillerier E., Bouhnik Y., et al.* Azathioprine (AZA) for prevention of Crohn's recurrence after ileal or colonic resection. *Gastroenterology* 1996; 110:948.
20. *De Cruz P., Kamm M.A., Hamilton A.L., et al.* Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients – a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7):867-79.
21. *Sandborn W.J., Hanauer S., van Assche G., Panés J., Wilson S., Petersson J., Panaccione R.* Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014; 8(9):927-35.
22. *Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R., et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
23. *Vermeire S., Louis E., Carbonez A., van Assche G., Nom M., Belaiche J., de Vos M., van Gossum A., Pescatore P., Fiasse R., Pelckmans P., Reynaert H., D'Haens G., Rutgeerts P.* Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9):2357-63.
24. *Shental O., Tulchinsky H., Greenberg R., et al.* Positive histological inflammatory margins are associated with increased risk for intra-abdominal septic complications in patients undergoing ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2012; 55:1125-30.