



УДК 616.5-006.1]28.122-0.53



ДОРОФЕЕВ А.Э., РАССОХИНА О.А., БУТОВА А.Ю.  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА В УКРАИНЕ

**Резюме.** В статье дана оценка современного состояния проблемы болезни Крона (БК) в Украине и мире. Проведен сравнительный анализ эффективности применения стандартной, а также биологической терапии в лечении БК по данным проспективных рандомизированных исследований. Приведены собственные данные об эффективности биологической терапии у 47 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, а также клинический пример использования антагонистов фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Применение препаратов биологической терапии является высокоэффективным у пациентов с БК при неэффективности стандартной терапии, может продлить периоды стабильной клинической и эндоскопической ремиссии, отсрочить развитие осложнений и необходимость оперативных вмешательств, что позволит повысить качество жизни пациентов с БК.

Болезнь Крона (БК) относится к одним из наиболее тяжелых иммунопатологических поражений пищеварительного тракта и вместе с неспецифическим язвенным колитом составляет большую часть воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). БК включает в себя мультисистемные расстройства со специфическими клиническими и патологическими изменениями, проявляющимися фокальным асимметрическим трансмуральным гранулематозным воспалением различных отделов пищеварительного тракта, а также различными внекишечными симптомами. Заболевают лица любого возраста, но чаще всего диагноз устанавливается во второй-третьей декаде жизни (подростки и молодые люди) [1–3].

Этиология болезни Крона до настоящего времени остается неясной. Большинство исследователей связывает возникновение и развитие БК с взаимодействием между факторами внешней среды и генетической предрасположенностью. Воспалительные заболевания кишечника считаются полигенными, а среди возможных генных маркеров наибольшее значение придается генам группы HLA и гену, кодирующему белок NOD2 (и в особенности его домена CARD 15), влияющему на проницаемость эпителиального барьера слизистой кишечника и в норме препятствующему транслокации микроорганизмов [1, 2].

В патогенезе БК большую роль играет нарушение врожденного иммунитета, в частности повышенная проницаемость эпителиального барьера слизистой кишечника и нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Транслокация антигенов микрофлоры, в норме присутствующей в просвете кишечника, из просвета в собственную пластинку слизистой оболочки приводит к активизации различных каскадов провоспалительных реакций: повышается экспрессия интерлейкина-1, -6, -8, -12, -18, -23, интерферона гамма и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), который является одним из ключевых агентов, поддерживающих неспецифическое воспаление в lamina propria. В итоге развивается неконтролируемый аутоиммунный ответ, в котором участвуют активированные Т-хелперы Th1 и Th17, нейтрофилы и клетки мезенхимы.

На сегодняшний день болезнь Крона приобретает глобальное значение вследствие постоянного роста заболеваемости и распространенности, особенно в экономически развитых странах. Наибольшая заболеваемость болезнью Крона (на 100 тыс. населения) составляет примерно 12,7 в Европе,

© Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Бутова А.Ю., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

20,0 в Северной Америке. Показатели распространенности ВЗК также наиболее высоки в этих регионах: в Европе — 322, в Северной Америке — 319 [1, 3]. Распространенность БК выше среди более обеспеченных социальных слоев населения, а также в городах по сравнению с сельской местностью. Интересен и тот факт, что миграция до подросткового возраста в регион с высокой распространенностью БК повышает риск заболевания. В Украине, по данным экспертов, распространенность БК составляет примерно 30,3 на 100 000, т.е. около 13,8 тысячи пациентов. Среди них БК средней/высокой степени активности наблюдается примерно у 6,6 тысячи (48 %) [2, 4]. Определение среди всех пациентов с БК субпопуляции именно со средней и высокой степенью активности является важным, поскольку многими международными руководствами рекомендуется особый подход к их лечению. Кроме того, определение локализации и характера течения заболевания играет важную роль в тактике ведения пациентов. Использование Монреальской классификации БК позволяет стандартизировать диагностический алгоритм, а также определиться с выбором терапии [5].

*Начало заболевания в возрасте:*

- до 16 лет (A1);
- от 17 до 40 (A2);
- старше 40 лет (A3).

*Локализация воспалительного процесса:*

- терминальный илеит (L1);
- изолированное поражение толстой кишки (L2);
- сочетанное поражение толстого и тонкого кишечника (L3);
- вовлечение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (L4).

*Клинические проявления заболевания:*

- нестенозирующее и непенетрирующее течение (B1);
- стенозирующая клиническая форма (B2);
- пенетрирующее течение (B3).

*Перианальные поражения (P).*

По данным американских исследователей, до 30 % пациентов с БК уже на момент установления диагноза имеют стриктурирующие или пенетрирующие осложнения, примерно у 50 % пациентов кишечные осложнения развиваются в течение 20 лет после установления диагноза [6, 7]. До 20 % больных подвергаются госпитализации в связи с БК как минимум один раз в год. Непрерывный характер прогрессирования болезни приводит к развитию осложнений или рефрактерности к терапии. Стероидзависимость развивается примерно у трети пациентов, что зачастую и обуславливает потребность в оперативном вмешательстве [7–9]. В целом три из четырех пациентов хотя бы один раз в жизни подвергаются хирургическому лечению в связи с осложненным течением БК, причем у половины пациентов возникает необходимость в оперативном вмешательстве в течение 10 лет [5, 10, 11].

Степень тяжести заболевания также является критерием выбора терапии при БК. Оценка производится согласно индексу активности БК — Crohn's Disease Activity Index (CDAI) и учитывает изменения клинических и лабораторных показателей: частоту жидкого стула, интенсивность болевых ощущений, изменения общего самочувствия, потерю массы тела, повышения температуры тела, наличие внекишечных проявлений (артриты, артралгии, ириты, иридоциклиты, увеиты, гангренозная пиодермия, узловатая эритема), снижение уровня гематокрита [12, 13]. Значение CDAI менее 150 соответствует ремиссии БК, 150–220 — низкой активности и легкому течению заболевания, 220–450 — средней тяжести БК, выше 450 баллов — высокой активности воспаления и тяжелому течению. Помимо этого, дополнительными показателями активности воспалительного процесса являются уровень фекального кальпротектина, а также характерные изменения общего и биохимического анализов крови (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ)) [11, 14]. Не существует согласованных четких критериев определения потери трудоспособности при БК, но есть ряд факторов, которые обычно свидетельствуют о развитии тяжелого заболевания и плохом прогнозе, особенно при появлении в течение первых лет болезни. К ним относятся длительно существующие симптомы инвалидизации и ухудшения качества жизни, повторные обострения заболевания с госпитализацией или без нее, развитие необратимых повреждений с пенетрацией и/или стриктурами, потребность в повторных курсах стероидов и потребность в операции.

**Биологическая терапия в лечении БК**

В течение длительного времени стандартным подходом к лечению пациентов с ВЗК было использование препаратов 5-аминосалициловой кислоты, топических и системных стероидов. Однако такой подход не обеспечивает стойкой ремиссии, и с каждым рецидивом активность заболевания повышается. За последнее десятилетие лечение ВЗК радикально изменилось за счет более частого использования иммуномодуляторов (ИММ), главным образом азатиоприна/6-меркаптопурина и метотрексата, и возможности использования биологической терапии [15, 16]. С появлением биологических агентов, особенно ингибиторов ключевого провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , в лечении болезни Крона началась новая терапевтическая эра. Биологическая терапия рекомендована при средней и высокой степени активности БК, при неэффективности/непереносимости традиционной терапии, особенно в сочетании с внекишечными кожными и суставными поражениями [12, 17, 18]. Кроме того, высокая эффективность данной терапии отмечается у больных с пенетрирующим характером течения заболевания.

## Механизм действия анти-ФНО

Препараты — антагонисты ФНО- $\alpha$  (анти-ФНО) — это моноклональные антитела группы IgG1, которые связывают фактор некроза опухоли, специфически связываются с растворенным или мембранно-связанным ФНО- $\alpha$ , блокируя таким образом его способность взаимодействовать с рецепторами (TNFR1 и TNFR2) или индуцировать внутриклеточные каскады, ведущие к апоптозу [18, 19]. Таким образом, эти препараты нивелируют весь спектр эффектов ФНО — активацию и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, продукцию цитокинов и хемокинов, а также следующие за этим процессы: хемотаксис, воспаление, ангиогенез и деградация межклеточного матрикса. В связи с мощным противовоспалительным действием ингибиторы ФНО- $\alpha$  используются в лечении многих иммунопатологических заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориаз и др. В Украине на сегодняшний день для лечения БК доступны два представителя этой группы препаратов: адалимумаб (хумира) и инфликсимаб (ремикейд) [20–22]. Оба этих препарата давно используются во многих странах мира и входят в такие международные руководства по лечению болезни Крона, как, например, рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов, руководства Европейской организации болезни Крона и колита и Всемирной организации гастроэнтерологии [12, 14, 23, 24].

## Показания и способы применения

Согласно действующим в Украине инструкциям, адалимумаб и инфликсимаб показаны к применению у взрослых пациентов с БК средней и высокой степени активности при неэффективности/непереносимости традиционной терапии, включая применение глюкокортикоидов и иммуномодуляторов. Адалимумаб, кроме того, рекомендован при непереносимости инфликсимаба. Инфликсимаб в Украине также может применяться у детей от 6 до 17 лет со среднетяжелой и тяжелой БК [20, 25, 26].

Эти показания отражают традиционный подход к лечению БК, при котором препараты биологической терапии назначаются после исчерпания возможностей стероидной терапии и иммуномодуляторов (азатиоприн, метотрексат). В международной литературе в последнее время также обсуждается возможность более раннего и агрессивного подхода к лечению БК, при котором пациентам с высоким риском развития осложнений ингибиторы ФНО- $\alpha$  назначались бы в первой линии [14, 18]. Главная сложность заключается в определении и валидировании клинических и лабораторных маркеров, которые могли бы служить предикторами тяжести болезни Крона.

В применении анти-ФНО-терапии в курсе лечения пациентов с БК можно условно выделить два периода: индукция клинического ответа и период поддерживающей терапии. Индукция адалимумаба подразумевает подкожное введение 80 и 40 мг в на-

чале и на 2-й неделе лечения. В тяжелых случаях для получения более быстрого эффекта можно вводить 160 и 80 мг в те же сроки. Поддерживающая терапия осуществляется в виде подкожных инъекций 40 мг адалимумаба один раз в 2 недели. Индукция инфликсимабом проводится в виде внутривенных медленных инфузий (в течение 2 часов) по 5 мг/кг в начале, на 2-й и 6-й неделях лечения, а поддерживающая терапия — в той же дозе каждые 8 недель [23, 27].

Эффективность и безопасность длительного применения обоих препаратов у пациентов с болезнью Крона были продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях. К сожалению, прямые сравнительные (так называемые head-to-head) исследования этих двух препаратов не проводились, а различия в дизайне и оценке контрольных точек не всегда позволяют адекватно сравнивать результаты существующих оригинальных исследований. Тем не менее некоторые выводы можно сделать из отдельных публикаций и метаанализов.

## Иммуногенность биологических препаратов

Несмотря на значительный прогресс в лечении БК вследствие появления ингибиторов ФНО- $\alpha$ , одной из главных проблем остается потеря эффективности у части пациентов. Многие исследователи склоняются к тому, что одной из причин этого может быть иммуногенность самих моноклональных антител и формирование в организме антител к ним (antidrug antibodies), в результате чего повышается клиренс препаратов [24, 26]. Также иммуногенность является причиной развития реакций гиперчувствительности. Ранее считалось, что повышение степени гуманизации (увеличение доли человеческих последовательностей в рекомбинантном белке) моноклональных антител снижает иммуногенность этих препаратов и по сравнению с химерным антителом (инфликсимаб) гуманизированные (цертализумаб) и полностью человеческие (адалимумаб) должны в меньшей мере стимулировать иммунный ответ организма. Однако степень иммуногенности этих препаратов, оцененная в исследованиях, отличалась от таковой инфликсимаба незначительно. И все-таки трактовать и сравнивать результаты исследований иммуногенности анти-ФНО-агентов следует с осторожностью, поскольку методы определения антител к анти-ФНО в крови разнообразны и не валидированы, следовательно, результаты их зачастую несопоставимы. Также на настоящий момент нет проспективных контролируемых исследований, оценивающих взаимосвязь между иммуногенностью и эффективностью анти-ФНО [21, 27]. С дискуссией об иммуногенности также тесно связаны вопросы необходимости комбинированной терапии и вопросы замены одного препарата другим в клинической практике.

## Монотерапия или комбинация?

Как уже было сказано, в настоящий момент и адалимумаб, и инфликсимаб рекомендуются при неэффективности ранее проводимой терапии с использованием системных глюкокортикоидов и/или иммуномодуляторов. Но остается вопрос о необходимости продолжения применения ИММ при назначении биологической терапии. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SONIC с участием 508 пациентов с БК продемонстрировало, что вероятность нахождения в «бесстероидной» ремиссии на 26-й неделе исследования выше при использовании инфликсимаба в комбинации с азатиоприном, чем при монотерапии инфликсимабом (56,8 против 44,4 % соответственно,  $p = 0,02$ ). Подобных проспективных исследований адалимумаба, ориентированных на влияние сопутствующей ИММ-терапии, не проводилось, но тем не менее субанализ таких основных исследований эффективности и безопасности применения адалимумаба у пациентов с БК, как CLASSIC-1, CHARM, EXTEND и др., не выявил влияния предыдущего/сопутствующего назначения ИММ на уровни достижения клинической и эндоскопической ремиссии как на короткий, так и на длительный срок (от 4 до 56 недель) [26, 28]. Кроме того, по результатам метаанализа 11 рандомизированных контролируемых исследований, комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия, в отношении 6-месячной ремиссии только у пациентов, получающих инфликсимаб (отношение шансов (ОШ) 1,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–3,01), но не адалимумаб (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,58–1,35). В то же время комбинированная терапия не была ассоциирована с серьезными нежелательными явлениями в сравнении с монотерапией для всех анти-ФНО-агентов (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,56–2,20). При анализе субпопуляций комбинированная терапия инфликсимабом ассоциировалась с меньшим количеством инфузионных реакций (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,19–0,97). В то же время, например, анализ всех побочных явлений, зарегистрированных во время проведения клинических исследований адалимумаба (6 исследований, 1459 пациентов), представленный W.J. Sandborn с соавт. на конгрессе Американского колледжа гастроэнтерологии (2010), продемонстрировал, что риск серьезных инфекционных осложнений значительно возрастает при использовании комбинации адалимумаб + ИММ (8,9 против 5,7 % при монотерапии адалимумабом,  $p = 0,064$ ), адалимумаб + кортикостероиды (9,9 %,  $p = 0,034$ ) и при комбинации всех трех групп: адалимумаб + ИММ + кортикостероиды (11,6 %,  $p = 0,005$ ) [22, 23, 25].

## Замена препарата

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании GAIN оценивалась эффективность адалимумаба у пациентов с БК и потерей ответа или непереносимостью инфликсимаба.

325 пациентов с выраженной активностью БК были рандомизированы для получения двух инъекций плацебо или адалимумаба в дозе 160 мг вначале и 80 мг на 2-й неделе. На 4-й неделе ремиссии удалось достичь у 21 % пациентов, принимавших адалимумаб, против 7 % в группе плацебо ( $p < 0,001$ ) [25, 27]. Проспективное исследование эффективности аналогичной обратной замены в настоящее время только началось.

Что касается замены препарата вне связи с клинической необходимостью, то ситуация на сегодняшний день остается неоднозначной. В открытом рандомизированном одноцентровом исследовании SWITCH при участии 73 пациентов с БК, стабилизированной на фоне внутривенного применения поддерживающих доз инфликсимаба, пациенты были рандомизированы в зависимости от поддерживаемой терапии. Часть пациентов продолжила внутривенные введения инфликсимаба, а другая часть перешла на подкожные инъекции адалимумаба. В течение года в группе адалимумаба у 47 % пациентов потребовалась эскалация дозы или прерывание лечения против 16 % в группе инфликсимаба ( $p = 0,006$ ). В другом исследовании со схожим дизайном доля пациентов, которые перешли на применение адалимумаба и продолжили его прием до конца исследования (1 год), составила 72 %. Часть пациентов, прервавших лечение, вернулась к приему инфликсимаба, и при обратном переходе инфузионных осложнений не наблюдалось. Несколько лучшие показатели, чем в исследовании SWITCH, авторы объясняют большей долей пациентов, которые при переходе на новый препарат получали сопутствующую ИММ-терапию [26].

Тем не менее клинически не обоснованная замена анти-ФНО-препарата у пациентов со стабилизированной БК должна рассматриваться с осторожностью, учитывая риск потери клинического ответа и ограниченное количество альтернативных препаратов поддерживаемой терапии.

## Способ применения: выбор пациентов

Путь введения является важным критерием выбора препарата, и подкожные инъекции более предпочтительны, поскольку, во-первых, исчезает риск развития тяжелых инфузионных осложнений, а во-вторых, намного упрощается проведение поддерживаемой терапии и сокращается время визита пациента. По решению лечащего врача допускается и самостоятельное введение адалимумаба после обучения пациента технике подкожных инъекций. В недавно проведенном проспективном исследовании CHOOSE TNF при участии 100 пациентов с болезнью Крона, которые ранее не получали лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$ , оценивались факторы, влияющие на выбор пациентом одного из трех анти-ФНО-препаратов: адалимумаба, инфликсимаба или цертолизумаба-пегол (в Украине не зарегистриро-

ван, путь введения — подкожные инъекции). Участники исследования получали подробную информацию об эффектах и побочном действии каждого препарата перед тем, как сделать выбор. В результате 36 % предпочли адалимумаб, 28 % — цертолизумаб-пегол, 25 % — инфликсимаб, 11 % не определились с выбором. Среди факторов, повлиявших на принятие решения, самыми весомыми оказались простота использования (69 %), время, необходимое на сеанс терапии (34 %), и интервал между применениями препарата (31 %). Наименьшее влияние оказали научное обоснование эффективности (19 %) и боязнь инъекций (10 %) [27, 28].

Опыт применения биологической терапии в лечении пациентов с ВЗК в Донецком региональном центре патологии кишечника составляет более 7 лет. Под нашим наблюдением находилось 47 пациентов с БК и неспецифическим язвенным колитом средней и высокой степени тяжести, получавших ингибиторы ФНО- $\alpha$  вследствие неэффективности стандартной терапии. Длительность наблюдения в среднем составляла ( $2,5 \pm 0,5$ ) года. Эффективность проводимой терапии оценивали во время обострения, а также при поддержании ремиссии. Более 50 % пациентов имели положительный ответ на проводимую терапию уже на 2-й неделе лечения. К окончанию индукционной терапии 79,8 % больных имели клиническую ремиссию, стабильность которой сохранялась на протяжении ( $12,0 \pm 0,7$ ) месяца после окончания курса поддерживающего лечения антицитокиновыми препаратами. Побочных явлений, связанных с приемом препарата, в ходе всего лечения и периода наблюдения у пациентов отмечено не было, что свидетельствует не только о высокой эффективности, но и о безопасности данной терапии. Ниже приводится клинический пример опыта применения биологической терапии у пациента с болезнью Крона.

Пациент Н., 45 лет. Обратился с жалобами на частый (до 7–8 раз в сутки) жидкий стул с примесью крови, боли в животе по ходу кишечника, ноющего характера, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в коленных суставах, общую слабость, снижение аппетита, похудение на 5 кг за последний месяц. Считает себя больным с 2011 г., когда стал отмечать чередование запоров и поносов. Тогда же был выставлен диагноз: болезнь Крона с поражением толстого кишечника. Диагноз подтвержден при колоноскопии. Лечился амбулаторно, стационарно. Принимал месалазин 3,0 г/сут *per os*, пангрол, буденофальк 9 мг/сут, преднизолон 20 мг/сут *per os*. Самочувствие несколько улучшилось. В то же время сохранялся жидкий стул до 4–5 раз в сутки. Последнее ухудшение — в феврале 2013 г. Принимал месалазин 3,0 г/сут *per os*, преднизолон 40 мг/сут *per os*. Проводимое лечение было малоэффективным. Наследственный анамнез не отягощен.

Объективное исследование: общее состояние относительно удовлетворительное; астенического телосложения; пониженного питания; рост 170 см,

вес 62,0 кг. Кожа и видимые слизистые умеренно бледные, склеры обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. Щитовидная железа не увеличена, безболезненна. Над легкими перкуторно легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДЦ 16 в 1 мин. Деятельность сердца ритмичная. Тоны громкие, ЧСС 68 в 1 мин, АД 116/78 мм рт.ст. Язык влажный, слегка обложен белым налетом у корня. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу кишечника. Доступные пальпации отделы кишечника спазмированы. Печень у края реберной дуги, поверхность гладкая, край закруглен, при пальпации безболезненный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул до 8 раз в сутки с примесью крови. Мочеиспускание не нарушено. Клинический индекс БК составил 380,4.

Анализ крови общий: Эр. — 4,0 Т/л, Л. — 10,6 г/л, Нб — 123 г/л, Нт — 37,2 %, СОЭ — 12 мм/ч, ЦП — 0,9, э. — 2 %, п. — 13 %, с. — 47 %, л. — 34 %, м. — 4 %. Биохимический анализ: билирубин общ. — 17,4 мкмоль/л, прям. — 2,2, непрям. — 15,2, креатинин — 0,060, общ. белок — 69 г/л, СРБ — 11 мг/л. Анализ мочи общий: 1013; светло-желт., слабомути., слабокисл.; белок, сахар — нет; лейкоц. 1–2 в п/зр. Анализ стула на кишечную группу, простейшие, *Cl.difficile toxin* — отрицательный. Анализ стула на фекальный кальпротектин — более 250 мкг/г.

При ФКС: колоноскоп проведен до купола слепой кишки. Тонус кишки несколько повышен, рельеф сохранен в правой половине толстой кишки, гаустрация выражена. Слизистая слепой и проксимального отдела восходящей кишки бледно-розовая, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок просматривается хорошо. В остальной части восходящей, поперечноободочной, нисходящей, сигмовидной и прямой кишки слизистая воспалена, имеет вид «булыжной мостовой» с множественными мелкими воспалительными псевдополипами, множественными эрозиями и линейными язвами с налетом фибрина, кровоизлияниями в слизистую и контактной кровоточивостью. Наиболее выражено воспаление в поперечноободочной кишке. Заключение: болезнь Крона толстого кишечника, активная фаза.

Гистологическое исследование биоптата: структура крипт сохранена, в них большое число бокаловидных клеток, местами крипты укорочены, бокаловидные клетки дают интенсивную PAS-реакцию, резко выражена воспалительная инфильтрация стромы лимфой — плазмоцитарная с большим числом эозинофилов, которые местами располагаются межэпителиально, с гибелью эпителия, редко их скопление в просвете крипт. Воспалительные изменения максимально выражены в строме, густой воспалительный инфильтрат проникает в мышечный слой слизистой оболочки, формируя подобие лимфоидных фолликулов, выражена пролиферация эпителия крипт. Заключение: болезнь Крона, стадия обострения.

Таким образом, на основании клинических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен диагноз: болезнь Крона толстого кишечника, нестенозирующее, непенетрирующее течение, средней степени тяжести, активная фаза, с внекишечными проявлениями — артралгией крупных суставов (A2, L2, B1).

В связи с неэффективностью стандартной терапии больному был назначен препарат хумира в дозе 160/80 мг на протяжении 3 месяцев.

На фоне терапии состояние больного улучшилось. Стул 1–2 р/д. CDAI = 205,8. Анализ крови: Эр. — 4,0 Т/л, Л. — 8,6 г/л, Нв — 123 г/л, СОЭ — 2 мм/ч, ЦП — 0,9, э. — 2 %, п. — 4 %, с. — 58 %, л. — 24 %, м. — 4 %, СРБ — 5 мг/г. Прибавил в весе 10 кг за 3 месяца. CDAI = 145,8. У пациента на фоне применения хумиры достигнута клиническая ремиссия. Следовательно, хумира является высокоэффективным препаратом для терапии пациентов с болезнью Крона при неэффективности стандартной терапии.

## Заключение

Использование препаратов биологической терапии — адалимумаба и инфликсимаба — может помочь изменить естественный ход развития заболевания: продлить периоды стабильной клинической и эндоскопической ремиссии, отсрочить развитие осложнений и необходимости оперативных вмешательств, что позволит повысить качество жизни пациентов с БК, уменьшить сроки их нетрудоспособности, инвалидизацию и смертность. При всей схожести механизма действия данных препаратов адалимумаб выгодно отличается от инфликсимаба отсутствием влияния сопутствующей иммуносупрессивной терапии на эффективность лечения, доказанной эффективностью применения у пациентов, утративших ответ на инфликсимаб, а также подкожным способом введения, что исключает возможность развития инфузионных осложнений и позитивно воспринимается пациентами.

Полезными будут дальнейшие проспективные исследования влияния иммуногенности данных препаратов на их эффективность и необходимость коррекции доз, а также расширенные исследования взаимозаменяемости и перекрестной иммуногенности.

## Список литературы

1. Lichtenstein G.R., Hanauer S.B., Sandborn W.J., the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009 Feb. — 104 (2). — 465-83.
2. Bernstein C.N., Fried M., Krabshuis J.H. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory bowel disease: a global perspective. — *World Gastroenterology Organization, 2009.* — 1-24.
3. Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology.* — 2012. — 142 (1). — 46-54.
4. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // *Journal of Crohn's and Colitis.* — 2010. — 4. — 28-62.
5. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications // *Gut.* — 2006. — 55. — 749-753.
6. Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V., Colombel J.F., Sandborn W.J. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — 289-297.
7. Loftus E.V., Schoenfeld P., Sandborn W.J. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — 16. — 51-60.
8. Van Assche G., Dignass A., Panes J. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis // *Journal of Crohn's and Colitis.* — 2010. — 4. — 7-27.
9. Hanauer S.B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2006. — 12 (Suppl. 1). — S3-9.
10. Rogler G. The effects of NOD2/CARD15 mutations on the function of the intestinal barrier // *Journal of Crohn's and Colitis.* — 2007. — 1 (2). — 53-60.
11. Abraham C., Cho J. Inflammatory Bowel Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 361. — 2066-78.
12. Andrews J.M. Australian Guidelines for General Practitioners and Physicians. Inflammatory Bowel Disease. — 3<sup>rd</sup> ed. — 2013. — P. 31.
13. Pariente B., Cosnes J., Danese S. et al. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lemann Score // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2011. — 17(6). — 1414-1422.
14. Rahier J.F., Ben-Horin S., Chowers Y. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease // *Journal of Crohn's and Colitis.* — 2009. — 3. — 47-91.
15. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review // *Pharmacology & Therapeutics.* — 2008. — 117. — 244-279.
16. Hanauer S.B. Positioning Biologic Agents in the Treatment of Crohn's Disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — 15. — 1570-1582.
17. D'Haens G., Baert F., van Assche G. et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial // *Lancet.* — 2008. — 371 (9613). — 660-7.
18. Karmiris K. et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease // *Gastroenterol.* — 2009. — 137. — 1628-1640.
19. Sandborn W.J. et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial // *Gut.* — 2007. — 56. — 1232-1239.
20. Schreiber S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease // *Gastroenterol.* — 2005. — 129. — 807-818.

21. Colombel J.F., Sandborn W.J., Reinisch W. et al. *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease* // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362 (15). — 1383-95.
22. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. *Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial* // *Gastroenterology.* — 2006. — 130. — 323-333.
23. Schreiber S., Reinisch W., Colombel J.F. et al. *Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: Increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease* // *Journal of Crohn's and Colitis.* — 2013. — 7. — 213-221.
24. Rutgeerts P., Van Assche G., Sandborn W.J., Wolf D.C. *Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial* // *Gastroenterology.* — 2012. — 142. — 1102-1111.
25. Jones J.L., Kaplan G.G., Peyrin-Biroulet L. et al. // *Gastroenterology.* — 2013. — 144 (Suppl. 1). — S179.
26. Sandborn W.J., Rutgeerts P., Enns R. et al. *Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab* // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — 146 (12). — 829-838.
27. Hoentjen F., Haerhuis B., Drenth J. et al. *Elective Switching from Infliximab to Adalimumab in Stable Crohn's Disease* // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2013. — 19. — 761-766.
28. Vavricka S.R., Bentele N., Scharl M. et al. *Systematic assessment of factors influencing preferences of Crohn's disease patients in selecting an antitumor necrosis factor agent (CHOOSE TNF TRIAL)* // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2012. — 18. — 1523-1530.

Получено 24.02.14 ■

Дорофеев А.Е., Рассохіна О.О., Бутова А.Ю.  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

### БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ ХВОРОБИ КРОНА В УКРАЇНІ

**Резюме.** У статті дана оцінка сучасного стану проблеми хвороби Крона (ХК) в Україні та світі. Проведено порівняльний аналіз ефективності застосування стандартної, а також біологічної терапії в лікуванні ХК за даними проспективних рандомізованих досліджень. Наведені власні дані про ефективність біологічної терапії в 47 пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, а також клінічний приклад

застосування антагоністів фактора некрозу пухлини  $\alpha$ . Використання препаратів біологічної терапії є високоефективним у пацієнтів із ХК за неефективності стандартної терапії, може подовжити періоди стабільної клінічної та ендоскопічної ремісії, відстрочити розвиток ускладнень й необхідність оперативних втручань, що дозволить підвищити якість життя пацієнтів із ХК.

Dorofeyev A.E., Rassokhina O.A., Butova A.Yu.  
Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

### BIOLOGICAL THERAPY OF CROHN'S DISEASE IN UKRAINE

**Summary.** The article assesses the state of the problem of Crohn's disease (CD) in Ukraine and the world. There has been carried out a comparative analysis of the effectiveness of using standard, as well as biological therapy in the treatment of CD by the data of prospective randomized trials. Own data on the effectiveness of biological therapy in 47 patients with inflammatory bowel disease are provided,

as well as a clinical case of the use of tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists. The use of drugs of biological therapy is highly effective in patients with CD in inefficiency of standard therapy, may prolong the periods of stable clinical and endoscopic remission, delay the onset of complications and the need for surgical interventions that will improve the quality of life of patients with CD.