

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АДАЛИМУМАБА

Белова И.И.¹, Бубликов Д.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул, e-mail: bublikov.dim@yandex.ru

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, поражающее любую область желудочно-кишечного тракта. Патобиология болезни Крона еще не полностью выяснена, однако, вероятно, имеет место взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. В настоящее время существуют несколько стратегий терапии болезни Крона. Известно несколько опций при использовании биологических препаратов, однако ключевым медиатором для воздействия остается фактор некроза опухоли. Адалимумаб – человеческое моноклональное антитело, блокирующее фактор некроза опухоли, исследовалось в долгосрочных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Целью работы было изучить влияние адалимумаба на эндоскопические, клинические и лабораторные проявления болезни Крона у пациентов, ранее не ответивших на азатиоприн. В исследование включены 19 пациентов в группу адалимумаба и 26 пациентов в группу контроля. Были проведены расчет эндоскопической шкалы SES-CD, клинического индекса CDAI и оценка фекального кальпротектина в кале и С-реактивного белка в сыворотке крови. В качестве программы для обработки данных использовалась программа STATISTICA 9.0. Был получен положительный клинический ответ, характеризующийся уменьшением индекса клинической активности CDAI у 100% пациентов через 4 недели от начала терапии. На фоне введения адалимумаба у пациентов с болезнью Крона к 12-й неделе терапии наблюдается статистически значимое снижение индекса клинической активности, эндоскопической картины заболевания, фекального кальпротектина и С-реактивного белка.

Ключевые слова: болезнь Крона, адалимумаб, азатиоприн, фекальный кальпротектин, С-реактивный белок, ASCA.

CLINICAL-LABORATORY AND ENDOSCOPIC DYNAMICS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE ON THE BACKGROUND OF ADALIMUMAB ADMINISTRATION

Belova I.I.¹, Bublikov D.S.¹

¹Altai state medical University Ministry of health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: bublikov.dim@yandex.ru

Crohn's disease is a chronic recurrent inflammatory disease of which is very diverse and includes a number of chains of mutual influence of inflammatory mediators on each other. This nosology affects any area of the gastrointestinal tract, however, the lesion of the ileum is pathognomonic, in which, as a rule, the main scenario of a cytokine attack on the wall of the patient's gastrointestinal tract is played out. The pathophysiology of inflammatory bowel disease, and in particular Crohn's disease, has not yet been fully elucidated, but there is likely to be an interaction between genetic and environmental factors. Currently, there are several strategies for the treatment of Crohn's disease. Several options are known for the use of biological agents, however, tumor necrosis factor remains a key mediator for exposure. Adalimumab, a human monoclonal antibody that blocks tumor necrosis factor, has been investigated in long-term randomized clinical trials in patients with inflammatory bowel disease. Goal. To study the effect of adalimumab on endoscopic, clinical and laboratory manifestations of Crohn's disease in patients who have not previously responded to azathioprine. Methods. The study included 19 patients with Crohn's disease in the adalimumab group and 26 patients similar in age and sex group and nosology, its severity, in the control group. The SES-CD endoscopic scale, CDAI clinical index and laboratory assessment of fecal calprotectin in feces and C-reactive protein in blood serum were calculated. STATISTICA 9.0 was used as a data processing program. Results and Conclusions. A positive clinical response was obtained, characterized by a decrease in the CDAI index of clinical activity in 100% of patients after 4 weeks from the start of therapy. Against the background of the administration of adalimumab in patients with Crohn's disease by the 12th week of therapy, a statistically significant decrease in the index of clinical activity, endoscopic picture of the disease, fecal calprotectin and C-reactive protein is observed.

Keywords: Crohn's disease, adalimumab, azathioprine, fecal calprotectin, C-reactive protein, ASCA.

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание, потенциально поражающее любую область желудочно-кишечного тракта трансмуральным путем [1]. Типичные симптомы включают боль в животе, диарею, кишечное кровотечение и потерю веса. Возможные осложнения БК включают кишечную непроходимость и перфорацию тонкого или толстого кишечника, абсцессы, свищи и кишечное кровотечение. Кроме того, от 6% до 40% пациентов испытывают внекишечные симптомы, включая артрит, кожные проявления, ириты, склерозирующий холангит [2].

Патофизиология БК еще не полностью выяснена, однако, вероятно, имеет место взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Гены, связанные с БК, играют роль во врожденном иммунитете, гомеостазе и целостности эпителиального барьера, дифференцировке лимфоцитов и аутофагии [3].

БК, вероятно, представляет собой усиленный иммунный ответ от презентации антигена с повышенным ответом клеток Т-хелперов (Th1) и цитокинов, таких как интерлейкин 12 (IL-12) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО) [4].

Патофизиология болезни Крона сложна и до конца не изучена. Однако известно, что существует генетический компонент. Также имеются доказательства сильного влияния эпигенетических факторов и факторов окружающей среды, причем употребление табака является наиболее изученным экологическим фактором, показывающим, что раннее начало употребления табака увеличивает риск развития БК.

Заболевание часто возникает после эпизода инфекционного гастроэнтерита, что позволяет предположить, что измененная микробиота кишечника может быть фактором патогенеза БК. Считается, что измененные отношения между микрофлорой кишечника и иммунной системой человека играют основную роль при БК. Одним из ключевых потенциальных механизмов, с помощью которого, как считается, эти измененные отношения опосредуют развитие БК, служит повышенная проницаемость между эпителиальными клетками, выстилающими кишечный барьер. Повышенная проницаемость позволяет увеличить приток кишечных антигенов к собственной пластинке, вызывая усиленную иммунную реакцию. Исследования *in vitro* и на животных связывают увеличение проницаемости для Т-клеток, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферона- γ .

На фоне данной информации актуальным видится применение в клинической практике тестов, позволяющих дифференцировать неспецифические воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит и истинную БК, например иммуноглобулинов классов G и A к *Saccharomyces cerevisiae* в сыворотке крови, получающих все более широкое распространение в рутинной клинической практике под тестами ASCA.

Терапия БК включает противовоспалительные препараты салазопиридинового ряда, иммунодепрессанты небиологического и биологического классов, малые молекулы, ингибирующие янус-киназы и кортикостероиды. При этом путь современной терапии БК позволяет использовать тактике селективно-топические глюкокортикостероиды, как будесонид, что значительно уменьшает риски системных нежелательных явлений на фоне их применения.

В настоящее время имеется несколько стратегий терапии первой линии БК – кортикостероиды, азатиоприн, циклоспорин, 6-меркаптопурин и метотрексат. Если пациенты не реагируют на эти стандартные методы лечения или если они теряют ответ, назначают «биологические» препараты.

К сожалению, сегодня мы не имеем универсальных комбинаций или универсального препарата для лечения всех пациентов с БК, и нередко пациент не отвечает или теряет ответ на эти препараты первой линии, поэтому все чаще и чаще для лечения БК рассматриваются биологические методы лечения, такие как антагонисты TNF- α , включая инфликсимаб, цертолизумаб пегол и адалимумаб.

Использование адалимумаба и инфликсимаба в качестве биологических препаратов первой линии при ВЗК широко распространено. Лишь несколько процентов пациентов принимали голимумаб, ведолизумаб или устекинумаб в качестве первого биологического препарата.

Известно несколько опций при использовании биологических препаратов, однако ключевым медиатором для воздействия остается ФНО [5]. ФНО играет важную роль в каскаде цитокинов, которые приводят к миграции нейтрофилов, пролиферации Т-клеток, активации макрофагов и выживанию иммунных клеток [6]. Пациенты с БК имеют более высокие концентрации ФНО в слизистой оболочке кишечника, а также сниженный апоптоз в воспаленной ткани. Было продемонстрировано, что блокаторы ФНО, такие как адалимумаб, уменьшают количество кишечных Т-клеток и моноцитов у пациентов с БК [7, 8].

Адалимумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее ФНО, исследовалось в долгосрочных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [9]. Также сегодня мы имеем множество данных о первичной эффективности адалимумаба у пациентов, у которых ранее показали свою неэффективность другие иммуносупрессоры [10].

Для показания БК доза для взрослых составляет 160 мг для индукции ремиссии, далее через 2 недели подкожно вводится 80 мг, еще через 2 недели вводится 40 мг, введения продолжают подкожно каждые 2 недели.

Цель: изучить влияние адалимумаба на эндоскопические, клинические и лабораторные проявления БК у пациентов, ранее не ответивших на азатиоприн.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 19 пациентов с верифицированным диагнозом БК. Диагноз был выставлен клинически, а также подтвержден результатами эндоскопического и гистологического исследования с использованием индекса SES-CD и тестом определения иммуноглобулинов классов G и A к *Saccharomyces cerevisiae*, называемое ASCA в крови. На сегодняшний день в литературе широко представлена диагностическая значимость теста и иммуноглобулинов классов G и A к *Saccharomyces cerevisiae* при дифференциальной диагностике БК и язвенного колита. Так, по данным литературы, более 80% пациентов с болезнью Крона положительны на любой IgA или IgG. При язвенном колите менее 15% положительны на IgG и менее 2% положительны на IgA. В группе контроля не было антител IgA или IgG к *S. cerevisiae* [11]. Все пациенты были рандомизированы в группу адалимумаба или в группу контроля в зависимости от получаемой в рутинной клинической практике терапии. В группу адалимумаба включены 19 пациентов, в группу контроля – 26. Пациенты не отличались по демографическим и клиническим параметрам на момент включения. Все пациенты принимали месалазин (группа контроля) или месалазин и адалимумаб (группа адалимумаба). Клинико-демографические параметры пациентов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

Характеристика/группа	Группа адалимумаба (n=19)	Группа контроля (n=26)
Тяжесть заболевания (CDAI) [12]		
Умеренная активность	n=6	n=8
Тяжелая степень активности	n=13	n=18
Распространенность поражения:		
Илеит	n=1	n=1
Илеоколит	n=15	n=19

Панколит	n=3	n=6
Внекишечные проявления:		
Артриты	n=1	n=2
Артралгии	n=11	n=14
Узловатая эритема	n=3	n=2
Анемия	n=17	n=21
Стоматит	n=4	n=5
Мужчины	n=9	n=11
Женщины	n=10	n=15
Средний возраст, лет	23,62±8,22	22,15±6,89
Длительность заболевания, лет	2,11±0,55	1,82±1,12
Исходный индекс SES-CD	12±4	14±3

Методы исследования: расчет эндоскопической шкалы SES-CD, клинического индекса CDAI и оценка фекального кальпротектина в кале и С-реактивного белка и ASCA в сыворотке крови.

Оценивали стандартное отклонение среднего и среднее. Качественные показатели оценивались в процентах с применением доверительного интервала, равного 95%. В качестве программы для обработки данных использовалась программа STATISTICA 9.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническое улучшение по индексу CDAI (менее 220) в группе адалимумаба наблюдалось уже на 2-й неделе лечения и получено у 16 (80%) больных, у 3 (20%) – после второго введения (CDAI менее 195), к концу 4-й недели лечения (менее 170) и сохранялось к 12-й неделе терапии (CDAI менее 170).

Таким образом, положительный клинический ответ, характеризующийся уменьшением индекса CDAI, был получен у 100% пациентов через 4 недели от начала терапии (рис. 1). Данные изменения стали статистически значимы в группе адалимумаба к 4-й неделе и

сохранялись к 12-й неделе терапии ($p=0,002$ и $p=0,001$ соответственно).

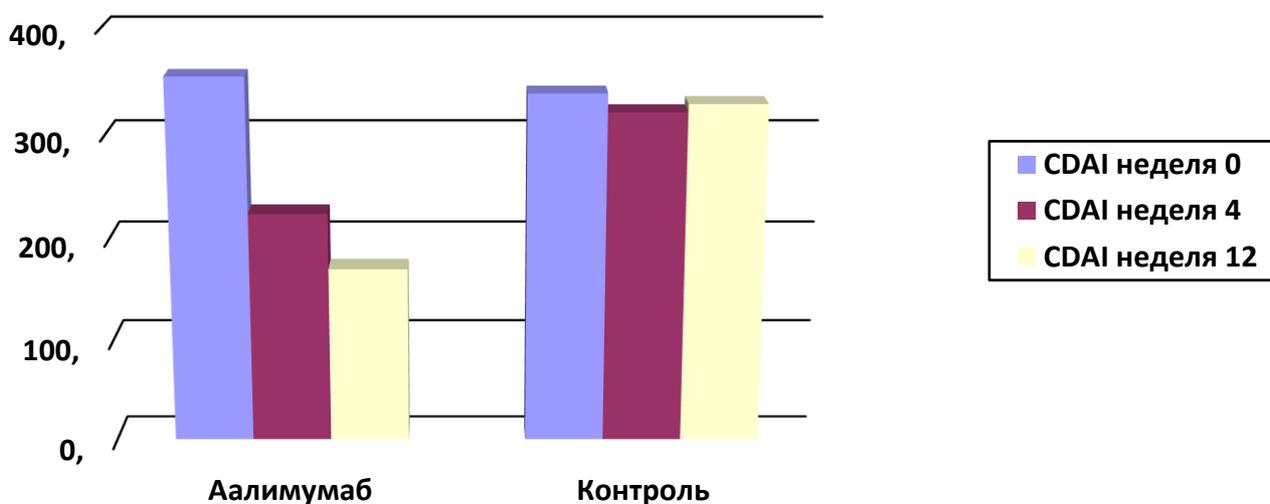


Рис. 1. Индекс клинической активности БК на фоне применения адалimumаба в течение 12 недель

Индекс эндоскопической активности SES-CD оценивался исходно и на 12-й неделе терапии адалimumабом. Полученные данные снижения активности индекса SES-CD имели статистически значимые различия ($p=0,004$). Данные отражены на рисунке 2.

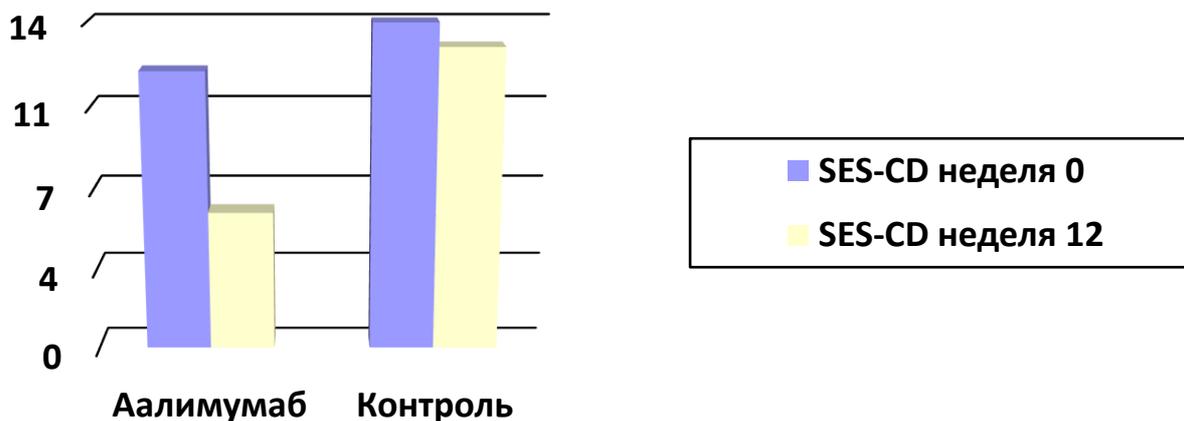


Рис. 2. Индекс эндоскопической активности БК на фоне применения адалimumаба в течение 12 недель

Кроме того, в группе адалimumаба показано статистически значимое снижение уровня фекального кальпротектина и С-реактивного белка (табл. 2). При сравнении титров

иммуноглобулинов классов G и A к *S. Cerevisiae* различий не выявлено. Около 90% всех пациентов в данном исследовании имели положительные результаты на IgA и IgG к *S. cerevisiae*.

Таблица 2

Лабораторные данные в двух исследуемых группах через 12 недель терапии

Параметр	Группа адалимумаба	Группа контроля	Статистическая разница, р
Кальпротектин фекальный	75,25±16,85	352,56±154,25	0,001
С-реактивный белок, мг/дл	16,51±9,16	42,84±8,11	0,001
ASCA, U/ml	25,51±9,16	22,11±5,00	0,061

Вывод

Таким образом, на фоне введения адалимумаба у пациентов с БК к 12-й неделе терапии наблюдается статистически значимое снижение индекса клинической активности и эндоскопической картины заболевания, лабораторных данных, снижение фекального кальпротектина и С-реактивного белка.

При этом титры ASCA не изменились в процессе наблюдения за обеими группами пациентов.

У всех пациентов клиническая ремиссия была отмечена за период наблюдения в группе адалимумаба.

Список литературы

1. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Crohn's disease. Lancet. 2012. Vol. 380. P. 1590-605.
2. Lichtenstein G.R., Hanauer S.B., Sandborn W.J. Management of Crohn's disease in adults. Gastroenterology. 2009. Vol. 104. P. 465-483.
3. Tsianos E.V., Katsanos K.H., Tsianos V.E. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. World Journal of Gastroenterology .2012. Vol. 18. P.105-118.
4. Thoreson R., Cullen J.J. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. Surgical Clinics of North America. 2007. Vol. 87. P. 575-585.
5. Thomson A.B., Gupta M., Freeman H.J. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. World Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 18. P. 4823-4854.

6. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H., Salfeld J.G., Tak P.P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacology Therapy*. 2008. Vol. 117. P. 244-279.
7. Asgharpour A., Cheng J., Bickston S. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013. N 6. P. 153-160.
8. Sabatino A., Ciccocioppo R., Cinque B., Milimaggi D., Morera R., Ricevuti L., et al. Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase dependent pathway in Crohn's disease. *Gut*. 2004. N 53. P. 70-77.
9. Townsend C.M., Nguyen T.M., Cepek J., Abbass M., Parker C.E., MacDonald J.K., Khanna R., Jairath V., Feagan B.G. Adalimumab for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Vol. 10. DOI: 1002/14651858.CD012877.
10. Gordon M., Taylor K., Akobeng A.K., Thomas A.G. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Vol. 10. DOI: 1002/14651858.
11. Halligan S., Boone D., Archer L., Ahmad T., Bloom S., Rodriguez-Justo M., Taylor S.A., Mallett S. Prognostic biomarkers to identify patients likely to develop severe Crohn's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2021. Vol. 25 (45). P. 1-66. DOI: 10.3310/hta25450.
12. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash J.G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018. Vol. 64 (2). P. 20-57. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.