

Ведение пациентов с болезнью Крона – от истории до современных подходов

Г. Р. Бикбавова¹, В. А. Ахмедов¹, Т. В. Третьякова², А. М. Пирожкова¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

² БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

С момента выделения болезни Крона в качестве отдельной нозологии до настоящего времени достигнут существенный прогресс как в диагностике заболевания, так и к подходам к лечению пациентов с данной патологией. Активное внедрение в клиническую практику биологических препаратов и подхода top-down у пациентов с факторами негативного прогноза привело к значительному улучшению результатов лечения и прогноза у пациентов. Применение максимально эффективной противовоспалительной терапии в период «терапевтического окна возможностей» до 18 месяцев служит залогом достижения ремиссии либо минимальной активности болезни Крона путем подавления воспаления и предотвращения необратимых структурных повреждений стенки кишки и, как следствие, развития осложнений. В статье представлен еще далекий до своего завершения экскурс в историю открытия этого заболевания. Освещены подходы к лечению пациентов с данной патологией с объяснением современной позиции, основанной на данных метаанализов и систематических обзоров. Представлена демонстрация пациентки с пенетрирующим фенотипом болезни Крона в виде периаанального поражения и отягощенным онкопатологией анамнезом. Терапия устекинумабом может рассматриваться как оптимальная стратегия ведения пациентов с болезнью Крона с факторами неблагоприятного прогноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Крона, лечение, история лечения, воспаление, устекинумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with Crohn's disease – from history to modern approaches

G. R. Bikbavova¹, V. A. Akhmedov¹, T. B. Tretyakova², A. M. Pirozhkova¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

SUMMARY

Since the isolation of Crohn's disease as a separate pathology, significant progress has been made both in the diagnosis of the disease and in approaches to the treatment of patients with this pathology. The active introduction of biologics and the top-down approach into clinical practice in patients with negative prognosis factors has led to a significant improvement in treatment results and prognosis in patients. The use of the most effective anti-inflammatory therapy during the «therapeutic window of opportunity» – up to 18 months – is the key to achieving remission, or minimal activity of Crohn's disease by suppressing inflammation and preventing irreversible structural damage to the intestinal wall and, as a result, the development of complications. The article presents an excursion into the history of the discovery of this disease, which is still far from its completion. The approaches to the treatment of patients with this pathology are highlighted with an explanation of the current position based on data from meta-analyses and systematic reviews. A demonstration of a patient with a penetrating phenotype of Crohn's disease in the form of a perianal lesion and a history of oncopathology is presented. Ustekinumab therapy can be considered as an optimal management strategy for patients with Crohn's disease with unfavorable prognosis factors.

KEYWORDS: Crohn's disease, treatment, treatment history, inflammation, ustekinumab.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Комитет по выбору терапевтических целей при воспалительных заболеваниях кишечника (STRIDE) при поддержке Международной организации по изучению воспалительных заболеваний кишечника (IOIBD) впервые одобрил концепцию изменения парадигмы лечения до цели (treat to target – T2T) при болезни Крона (БК) и язвенном колите (ЯК) в 2015 году [1]. Необходимость разработки концепции T2T продиктована пониманием того, что, несмотря на отсутствие клинических симптомов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), эндоскопические и гистологические признаки заболевания могут сохраняться и приводить к развитию осложнений. Целевой персонализированный подход особенно актуален при БК, при которой неосложненное воспаление может прогрессировать до появления стриктур (18%)

и пенетраций (70%) при отсутствии контроля за воспалением и своевременно начатой терапии [2]. Оптимизация долгосрочных результатов достигается путем мониторинга клинической картины и симптомов, лабораторных маркеров и инструментальных признаков заболевания с целью выбора стратегии ведения пациента, а именно определения необходимости в своевременной эскалации терапии или перехода на поддерживающее лечение. Таким образом, достигнут существенный прогресс в понимании важности интегративного персонализированного подхода, включающего необходимость контроля над симптомами заболевания и качеством жизни пациента, объективную оценку активности процесса с мониторингом ответа на назначенное лечение, что отражено в обновленных в 2019 году руководящих принципах STRIDE-II [3].

Болезнь Крона – исторический экскурс

В настоящее время БК определена как хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных поражений [4]. Данная патология стала рассматриваться в виде отдельной нозологии в 1932 году после публикации Беррилла Б. Крона и соавт. о 14 случаях с патогномичными для этого заболевания проявлениями [5]. При изучении публикации сэра Сэмюэла Уилкса с первым описанием язвенного колита (ЯК) «Патологические проявления в кишечнике мисс Бэнкс» [6] у современных экспертов возникло предположение, что описанная картина более характерна для БК, нежели для ЯК. До этого также эпизодически появлялись описания характерной для БК картины под названиями «региональный илеит» или «региональный энтерит» [7]. В одной из публикаций представлен случай 20-летнего пациента, который «умер после длительной лихорадки, болей в животе и диареи с кровью». Вскрытие выявило перфорации и трансмуральное воспаление с изъязвлением, простирающимся от подвздошной кишки до «двух рук» вдоль толстой кишки, мезентериальную лимфаденопатию и спленомегалию [8]. В 1913 году шотландским хирургом Томасом Кеннеди Далзиемом в «Британском медицинском журнале» опубликована серия из 9 случаев с терминальным илеитом, в которых патологоанатом наблюдал гранулемы в отсутствие каких-либо инфекционных агентов [9]. Им описано два летальных случая, которые обусловлены развившимися осложнениями в результате сформировавшихся стриктур. У остальных пациентов (включая 10-летнего ребенка) процесс протекал локализованно и успешно лечился хирургически («не колеблясь, резекция части кишечника»). В обсуждении названия патологии К. Далзиэль указывает, что его «друзья, патологоанатомы, предпочитают называть это заболевание гиперпластическим энтеритом». И наконец, известная публикация Беррилла Б. Крона (1884–1983), Леона Гинзбурга (1898–1988) и Гордона Д. Оппенгеймера (1900–1974), которая была напечатана в журнале Американской медицинской ассоциации в 1932 году. Они описали состояние, называемое региональным илеитом с трансмуральным поражением, стриктурами или свищами у 14 пациентов в возрасте от 17 до 52 лет. Публикации предшествовал ряд интригующих деталей: первоначально Гинзбург и Оппенгеймер отобрали 12 пациентов, которых курировал профессор А. А. Берг, старший хирург больницы Mount Sinai в Нью-Йорке, однако Берг отказался участвовать в качестве автора статьи в силу ряда неизвестных обстоятельств. Патолог Пауль Клемперер связал Гинзбурга и Оппенгеймера с Б. Кроном для того, чтобы добавить еще нескольких пациентов. Рукопись была отправлена последнему, и далее была опубликована с двумя дополнительными случаями с именем Крона в качестве первого автора. В указанной публикации было предложено название патологии «региональный илеит», и Б. Крон не ожидал, что его имя станет эпонимом описанного состояния. В то время одно из правил журнала состояло

в том, чтобы упорядочить авторов по фамилии в алфавитном порядке. Затем Б. Крон в своих трудах и лекциях никогда не называл данную патологию своим именем. В период с 1930-х до 1950-х гг. было установлено, что БК может быть в любом сегменте желудочно-кишечной трубки, что только способствовало более широкому использованию эпонима нозологии. Общественность узнала об этом заболевании в связи с диагностированием данной патологии у 34-го президента США Дуайта Эйзенхауэра, который много лет страдал от болей в животе. Поздним вечером в 1956 году у него появилась выраженная боль в правой подвздошной области и ряд других патогномичных симптомов, была диагностирована кишечная непроходимость, в связи с чем президент был экстренно прооперирован. Таким образом у него была диагностирована БК, в канун выборов он не стал скрывать все указанные обстоятельства от общественности и был переизбран на новый срок [10]. Современные исследователи [11] утверждают о том, что Чарльз Дарвин также страдал БК, поскольку в отобранных ими 416 письмах его друзьям и родственникам известный ученый регулярно упоминал о приступообразной боли в верхней части живота, метеоризме, рвоте, боли в суставах, а также о «чрезвычайной усталости». Авторы публикации однозначно «не поддержали» такие диагнозы Дарвина как болезнь Шагаса и непереносимость лактозы, о которых другие исследователи ранее предполагали.

Этиология БК по-прежнему неизвестна, но за относительно короткий промежуток времени проведено большое количество исследований, что позволило изменить представления о ВЗК, а именно появились и в соответствии с потребностями трансформируются классификации БК (Монреальская классификация; индекс Харви-Брэдшоу; индекс активности; эндоскопическая шкала оценки БК; критерии оценки тяжести, предложенные Всероссийским обществом по изучению ВЗК и Ассоциацией колопроктологов России), меняются подходы к диагностике и лечению пациентов. Невозможно представить современное практическое состояние этой проблемы без использования таких терминов, как «клинический ответ», «клиническая ремиссия», «эндоскопический ответ», «эндоскопическая ремиссия», «трансмуральное заживление», «факторы негативного прогноза» и др. [4]. Отдельного внимания заслуживает современный эффективный подход к лечению БК с возможностью поддержания длительной ремиссии, появлению понятий «бионаивный пациент», «стероидозависимость», «стероидорезистентность», внедрению генно-инженерных препаратов (ГИБП), таргетных иммуносупрессоров, что указывает на ценность выбранных ориентиров в ведении пациентов согласно стратегии STRIDE-II T2T [3] и актуальных рекомендаций [4, 12].

Современные подходы к лечению БК

Изначально пациентов с БК лечили так же, как и больных с ЯК, включая препараты из группы 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероидов, иммуномодуляторов (рис. 1).

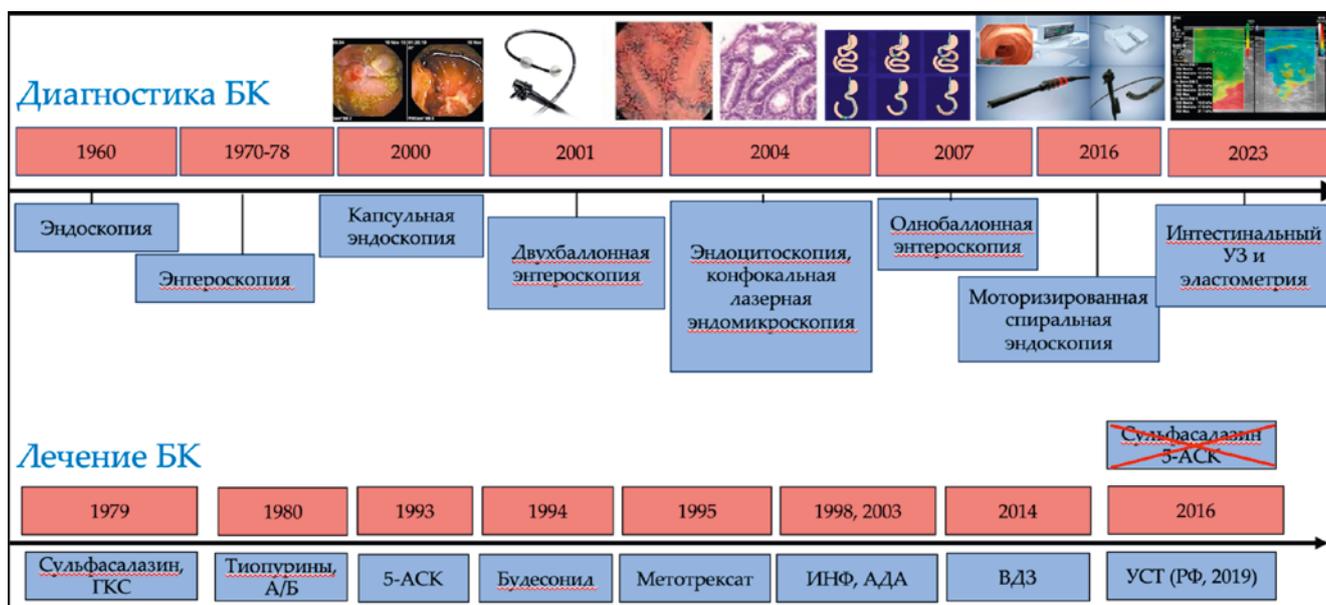


Рисунок 1. Исторический экскурс в становлении диагностических методик и лечения болезни Крона
 Список сокращений: БК – болезнь Крона; УЗ – ультразвук; ГКС – глюкокортикостероиды; А/Б – антибиотики; ИНФ – инфликсимаб; АДА – адалимумаб; ВДЗ – ведолизумаб; УСТ – устекинумаб.

С годами подходы к терапии изменились, и в настоящее время препараты 5-АСК не рекомендуется включать в схемы терапии пациентов с БК. Систематический обзор 11 плацебо-контролируемых клинических исследований 5-АСК в дозировке от 1 до 4 г/день у пациентов с БК не продемонстрировал эффективности данного препарата [13]. Продолжительность лечения 5-АСК в исследованиях составила от 4 до 36 месяцев, при этом чаще всего оценивалась в период 12 месяцев. У 53 % пациентов отмечался рецидив заболевания в течение 12 месяцев по сравнению с 54 % пациентов, которые получали плацебо (RR 0,98; 95 % ДИ: 0,91–1,07). В этом систематическом обзоре исследована эффективность 5-АСК у пациентов с БК с локализацией процесса в толстой кишке, значимой разницы по сравнению с группой плацебо также не выявлено. Примечательно, что в данной работе продемонстрировано и отсутствие серьезных побочных эффектов на фоне приема 5-АСК по сравнению с плацебо.

Топический стероид будесонид показал свою эффективность в индукции ремиссии у пациентов с БК. Метаанализ 2018 г. [14] с включением 23 исследований показал, что будесонид 9 мг/день более эффективен, чем плацебо (RR 1,93; 95 % ДИ: 1,37–2,73; GRADE: умеренный), но менее эффективен, чем системные глюкокортикостероиды (ГКС) (RR 0,85; 95 % ДИ: 0,75–0,97; GRADE: умеренный), для проведения индукционной терапии у пациентов с БК. Подчеркивается, что данный препарат имеет более благоприятный профиль в отношении побочных эффектов, чем системные ГКС. Будесонид весьма эффективен в индукции ремиссии БК при легком и среднетяжелом обострении, но его использование не рекомендуется в качестве поддерживающей терапии.

Современная позиция Европейской организации по изучению ЯК и БК (ECCO) в отношении системных ГКС придерживается возможности их использования при

тяжелых атаках БК или в случаях отсутствия возможности использования альтернативного, более безопасного препарата [12].

Назначение тиопуринов (азатиоприн и 6-меркаптопурин) не рекомендуется в качестве монотерапии для индукционной терапии БК, в то время как для поддерживающей терапии препараты продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с БК со стероидозависимостью, что косвенно указывает на их эффективность и у пациентов без нее [15]. В рекомендациях ECCO указывается, что пациенты, принимающие тиопурины, имеют более высокий риск появления лимфопролиферативных и миелопролиферативных заболеваний, инфицирования вирусом Эпштейна – Барр, меланомного рака кожи и дисплазии высокой степени в шейке матки [16]. Пациенты с умеренной и тяжелой активностью БК, которым назначались инфликсимаб в комбинации с азатиоприном или монотерапия инфликсимабом, имели лучшие результаты в достижении клинической и эндоскопической ремиссии, чем пациенты, получающие лишь азатиоприн [17].

Одним из препаратов, который используется в лечении только пациентов с БК, а не с ЯК, стал метотрексат. В 1989 г. появилась публикация Р. А. Козарек и соавт. [18], сообщающая об эффективности в достижении клинической и гистологической ремиссии на фоне внутримышечного введения метотрексата в дозировке 25 мг 1 раз в неделю у пациентов с БК. В то время как метотрексат в таблетированной форме не продемонстрировал свою эффективность. Сейчас метотрексат используется как для индукционной, так и для поддерживающей терапии пациентов с БК.

Использование эффективных методов генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) и таргетных иммуносупрессоров открыло новую эру в лечении пациентов с БК [19]. Современная медицина рассматривает возможность применения данных лекарственных средств в лечении пациентов с умеренной и тяжелой степенью тяжести заболевания.

На текущий момент в лечении БК используются три представителя ингибитора фактора некроза опухоли – α (ФНО- α): после проведения обстоятельных исследований [20–22] инфликсимаб был одобрен для лечения БК в 1998 г., адалимумаб стал использоваться с 2007 г., а цертолизумаб – с 2008 г. (не одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам). Рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивающих эффективность различных ингибиторов ФНО- α для лечения БК, не проводилось. Однако опубликовано несколько метаанализов, которые свидетельствуют о том, что существенных различий в эффективности инфликсимаба и адалимумаба нет, в то время как цертолизумаб менее эффективен в индукции ремиссии по сравнению с адалимумабом и инфликсимабом [23]. Существуют различия во введении инфликсимаба (внутривенно – в/в) и адалимумаба (подкожно – п/к), в силу удобства введения некоторые пациенты предпочитают последний. Однако недавно был одобрен инфликсимаб для п/к введения (после индукционного курса внутривенного введения), но данная форма препарата еще не зарегистрирована в нашей стране. Переход с инфликсимаба на адалимумаб не рекомендован в связи с зарегистрированной потерей эффективности, что показано в исследованиях [24]. Пациентам, достигшим долгосрочной ремиссии на фоне лечения инфликсимабом совместно с тиопуринами, в дальнейшем показан переход на монотерапию инфликсимабом. Основные побочные эффекты и нежелательные явления, связанные с использованием ингибитора ФНО- α , включают, но не ограничиваются повышенным риском инфекции (туберкулез и гепатит В), меланомы, немеланомного рака кожи, лимфомы, демиелинизирующих заболеваний, волчаночно-подобных реакций и кожных проявлений [25]. Учитывая, что данная группа препаратов обладает системным действием, их показано назначать пациентам с внекишечными проявлениями. Перед началом лечения ингибиторами ФНО- α пациенты должны пройти скрининг на туберкулез и гепатит В. Проведение вакцинации пациентам с БК, получающим ГИБТ, рекомендовано согласно национальному календарю с целью предотвращения возникновения любых инфекций.

Антагонист интегрин с селективным действием на кишечник ведолизумаб рекомендуется в качестве индукционной и поддерживающей терапии при умеренной и тяжелой степени активности БК. Положительное действие ведолизумаба в достижении клинического ответа и ремиссии без стероидов по сравнению с плацебо было продемонстрировано в исследовании Sandborn W. и соавт. [26]. В работе, опубликованной в 2014 г. [27], одну группу ($n=315$) составили пациенты с предшествующей неэффективностью (неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью) ингибиторов ФНО- α , вторая группа ($n=416$) состояла из бионаивных пациентов. Ученые констатировали, что участники исследования обеих групп, которые не достигли ремиссии на 6-й неделе, могут достичь ответа на 10-й неделе лечения. В 2019 г. опубликовано, что ведолизумаб (300 мг, на 0, 2 и 6-й неделе, а затем каждые 8 недель) приводит к эндоскопической, радиологической (МР-энтерография) и гистологической

ремиссии у пациентов с умеренным и тяжелым обострением БК [28]. В этом же исследовании ведолизумаб продемонстрировал высокий профиль безопасности (сравним с плацебо) в отношении серьезных инфекций. Аналогичная информация подтверждена в другом исследовании, в котором за пациентами, получающими данное средство ГИБТ, наблюдали 32 месяца [29]. Примечательно, что применение ведолизумаба не влияет на последующую эффективность анти-ФНО- α [30].

С мая 2023 г. пероральный ингибитор янус-киназы (JAK) упадацитиниб рекомендован в качестве индукционной и поддерживающей терапии при умеренном и тяжелом обострении БК, а также у пациентов со стероидорезистентностью, стероидозависимостью, непереносимостью ГКС или при неэффективности/непереносимости иммуносупрессоров [4]. Данному разрешению предшествовал ряд клинических исследований U-EXCEL, U-EXCEED и U-ENDURE [31]. Механизм действия препарата связан с JAK-1, «ответственным» за передачу сигналов между цитокинами, модулируя тем самым экспрессию интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21 и интерферона- γ . Безопасность упадацитиниба ранее исследована у пациентов с псориатическим артритом [32], побочные эффекты включали, но не ограничивались повышенным риском герпетической инфекции, немеланомного рака кожи и повышения уровня креатинфосфокиназы. Аналогичные результаты продемонстрированы и у пациентов с БК. При индукционной терапии упадацитинибом в дозировке 45 мг зарегистрировано 5 случаев перфорации ЖКТ, но данное нежелательное событие, возможно, связано не с действием препарата, а явилось следствием естественного течения заболевания. Данный препарат эффективен в качестве первой, второй и последующих линий терапии [4]. На фоне лечения ингибиторами JAK увеличивается риск венозной тромбоэмболии, что коррелирует с продолжительностью терапии. Данную группу препаратов назначают с осторожностью у пациентов пожилого возраста и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [33].

Устекинумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, связывается с субъединицей p40 ИЛ-12 и ИЛ-23, блокируя дифференцировку и пролиферацию лимфоцитов по патологическим воспалительным путям. Эффектом устекинумаба является подавление выброса провоспалительных цитокинов. Клинический ответ на фоне введения устекинумаба в дозировке 130 мг или 6 мг/кг появляется на 6-й неделе после начала индукционной терапии как у пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО- α , так и у бионаивных пациентов [34]. Устекинумаб может быть использован в качестве терапии первой линии или рассматриваться в качестве средства второй линии у пациентов, ранее не ответивших на лечение, включая ингибиторы ФНО- α . Эффективность устекинумаба была продемонстрирована в клинических исследованиях UNITI-1, UNITI-2 (индукция) и IM-UNITI (поддержание) [34–36]. Особенно хорошие результаты лечения выявлены у бионаивных пациентов (UNITI-2). В нашей стране проведено исследование устекинумаба у бионаивных пациентов с БК,

	Индукция	Поддержание	Перианальные проявления	Периферический анкилозирующий спондилит	Аксиальный анкилозирующий спондилит	Беременность	Старше 65 лет
Системные кортикостероиды	Желтый	Красный	Красный	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
Кортикостероиды per os, per rectum	Зеленый	Красный	Красный	Красный	Красный	Зеленый	Зеленый
Энтеральное питание	Желтый	Желтый	Красный	Красный	Красный	Желтый	Желтый
Монотерапия тиапуринами	Красный	Желтый	Красный	Красный	Красный	Желтый	Красный
Метотрексат	Желтый	Желтый	Красный	Желтый	Красный	Красный	Желтый
Инфликсимаб	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый
Адалимумаб	Зеленый	Зеленый	Желтый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый
Цертолизумаб	Желтый	Желтый	Красный	Зеленый	Зеленый	Желтый	Желтый
Ведолизумаб	Зеленый	Зеленый	Белый	Красный	Красный	Зеленый	Зеленый
Устекинумаб	Зеленый	Зеленый	Белый	Желтый	Красный	Зеленый	Зеленый
Рисанкизумаб	Зеленый	Зеленый	Белый	Желтый	Красный	Белый	Желтый
Упадацитиниб	Зеленый	Зеленый	Желтый	Желтый	Зеленый	Красный	Желтый

Рисунок 2. Современная терапевтическая стратегия ведения пациентов с болезнью Крона

Примечание: зеленый цвет – рекомендовано; желтый цвет – может быть рекомендовано; красный цвет – не рекомендовано; белый цвет – недостаточно доказательств.

имеющих факторы неблагоприятного прогноза, выявлена высокая терапевтическая эффективность (клинико-эндоскопическая, бесстероидная ремиссия) у категории пациентов, получающих препарат 90 мг подкожно каждые 8 недель, по сравнению с пациентами, получающими 90 мг подкожно каждые 12 недель [37]. Преимуществом устекинумаба является его высокая эффективность в качестве монотерапии как для достижения ремиссии, так и для ее поддержания у пациентов со среднетяжелым и тяжелым обострением БК.

Отдельного внимания заслуживает профиль безопасности устекинумаба: долгосрочное исследование безопасности препарата у пациентов с псориазом (n=12093), получавших устекинумаб (регистр PSOLAR), выявило низкие показатели злокачественных опухолей (совокупный показатель 0,68/100 лет пациента), сердечно-сосудистых событий (совокупный показатель 0,33/100 лет пациента), инфекций (совокупный показатель 1,60/100 лет пациента) и общей смертности (совокупный показатель 0,46/100 лет пациента). В то время как нескорректированный уровень серьезных инфекций для инфликсимаба (совокупный показатель 2,91/100 лет пациента) и адалимумаба/этанерцепта (совокупный показатель 1,91/100 лет пациента) выше по сравнению с устекинумабом (совокупный показатель 0,93/100 лет пациента) [38]. В 2024 г. опубликованы данные о безопасности устекинумаба у пациентов с ВЗК, а именно объединенный анализ безопасности в течение 5 лет при БК и 4 года у пациентов с ЯК [39]. Оценивался риск таких неблагоприятных событий, появившихся на фоне терапии устекинумабом, как злокачественные опухоли, кардиотоксичность (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), анафилактические реакции, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии и оппортунистические инфекции, включая активный туберкулез. Профиль безопасности препарата подтвержден в течение года и при терапии

в течение 5 лет. Частота злокачественных новообразований, зарегистрированных на протяжении 5 лет наблюдения у бионаивных пациентов с ВЗК, была сопоставима с базой данных SEER.

В исследовании, опубликованном в журнале The Lancet в 2022 г. Sands В.Е. и соавт. [40], приводятся данные о том, что при рассмотрении результатов поддержания ремиссии на 52-й неделе 64,9% (124/191) пациентов, получавших устекинумаб каждые 8 недель, против 61,0% (119/195) пациентов, получавших адалимумаб каждые 2 недели, были в клинической ремиссии. Клиническая ремиссия без кортикостероидов была достигнута в 61% группы устекинумаба и 57% группы адалимумаба. Обе группы пациентов продемонстрировали аналогичный эндоскопический ответ (устекинумаб 42%, адалимумаб 37%) на 52-й неделе. При этом пациенты, получающие устекинумаб, удерживали клинический ответ на терапию значимо чаще, чем пациенты, получающие адалимумаб (устекинумаб 89%, адалимумаб 78%, p=0,016).

В систематическом обзоре и метаанализе [41] продемонстрирована эффективность анти-ФНО-терапии и устекинумаба в лечении свищевой формы БК, в то время как ведолизумаб не продемонстрировал подобной эффективности, поскольку не превосходил плацебо.

Современное видение лечения пациентов с БК представлено на рисунке 2. Представленная таблица разработана и рекомендована ECCO в 2024 г. [12].

К факторам негативного прогноза течения БК и риска развития осложнений относят [4]: возраст пациента моложе 40 лет при установлении диагноза (раннее начало заболевания, дебют в детском возрасте); распространенное (более 100 см по сумме пораженных сегментов) поражение кишечника; потребность в назначении системных ГКС в дебюте; наличие перианальных поражений; глубокие язвы слизистой оболочки по эндоскопии; осложненный фенотип болезни: стриктурирующая или пенетрирующая

БК; вовлечение верхних отделов ЖКТ; курение (более агрессивное течение); наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний или внекишечных проявлений (ВКП); наличие гранулем.

Описание клинического случая

Пациентка Б., 1980 г.р., доцент, работает в университете. В настоящее время наблюдается в отделении гастроэнтерологии областной клинической больницы г. Омска (БУЗОО ОКБ).

Известно, что в 2015 г. было диагностировано ЗНО яичников (Кл III St Ic T1c N0M0), проведено оперативное вмешательство в объеме аднексэктомия слева, экстирпация матки с правыми придатками, оментэктомия; в 2015 г. – курсы полихимиотерапии.

В возрасте 39 лет (2019 г.) впервые появился кишечный синдром (жидкий стул до 10 раз в сутки, иногда с примесью крови, тенезмы, боль в животе) и проявления афтозного стоматита. При амбулаторном обследовании выявлено повышение уровня С-реактивного белка до 44 мг/л, фекальный кальпротектин 1367 мкг/г, положительный трансферрин и гемоглобин в кале. Выполнена ректороманоскопия – симптом «бульжной мостовой», гистологически – глубокие щелевидные язвы, распространяющиеся до мышечной пластинки включительно. На поверхности слизистой – слизисто-гнойный экссудат. Пациентку госпитализировали в терапевтическое отделение, была проведена колоноскопия – аппарат проведен до средней трети сигмовидной кишки, слизистая оболочка неровная, по типу «бульжной мостовой», видны щелевидные язвы с фибрином в дне. В просвете кишки слизь и гной. Исследование прекращено в связи с высоким риском травматизации. Гистология (малый объем материала) – массивная лимфоплазмозитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, единичные крипты с инфильтрацией эпителия нейтрофильными лейкоцитами. Большинство фрагментов малоинформативны – нет мышечной пластинки. Диагностирована БК, распространенная, острое течение, тяжелое обострение с поражением нисходящей, сигмовидной и прямой кишки. Лечение включало системные глюкокортикостероиды, азатиоприн, месалазин ректально и перорально в виде гранул, антибактериальную терапию. Отмечала положительный эффект от лечения (кратность стула 1–2 раза в день, боль в животе не беспокоила). Далее наблюдалась у терапевта по месту жительства, постепенно отменен преднизолон, перестала принимать азатиоприн, сведений о лабораторном и эндоскопическом контроле не предоставлено, отмечала хорошее самочувствие, стул 1–2 раза в день без патологических примесей, боль в животе не беспокоила. До 2023 г. (около 3 лет от момента дебюта заболевания) препараты не принимала.

В июне 2023 г. обострение с тяжелой клинической активностью заболевания: стул до 10 раз в сутки, тенезмы со слизисто-гнойными выделениями, сильная боль в животе и боль при дефекации в области заднего прохода, симптомы эндотоксемии (повышение температуры тела более 38 °С, общая интоксикация), метаболические

расстройства (потеря массы тела). Обратилась за медицинской помощью по месту жительства, была госпитализирована в терапевтическое отделение одного из стационаров г. Омска, на консилиум приглашен гастроэнтеролог, после чего пациентка была переведена в профильное отделение БУЗОО ОКБ. Состояние на момент перевода расценено как средней тяжести. Питание понижено. Отеков не отмечалось. Температура тела 38 °С. Кожный покров и видимые слизистые бледные, тахикардия (ЧСС 120 в мин.), живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания. Перистальтика обычной звучности. Притуплений перкуторного звука в отлогах местах живота не выявлено. Перитонияльных симптомов нет. По результатам обследования выявлена железодефицитная анемия легкой степени тяжести, эндотоксемия (тромбоцитоз, увеличение СОЭ, лейкоцитоз, С-реактивный белок 53 мг/л), общий белок и альбумин в пределах референтных значений. По данным ультразвукового (УЗ) исследования органов брюшной полости и кишечника – свободной жидкости в брюшной полости не определяется, отмечается равномерное утолщение стенки до 6–7 мм нисходящего отдела толстой кишки и сигмовидной кишки. УЗ-признаки кисты печени, билиарного сладжа. Пациентка осмотрена проктологом, выполнена МРТ органов малого таза, выявлены перианальные проявления БК в форме простых и сложных свищей, а именно передний свищ прямой кишки, задний транссфинктерный свищ. Лабораторные анализы исключили возможность заражения сифилисом, ВИЧ и герпесом. В августе 2023 г. хирургами выполнено иссечение, дренирование и реконструкция свищей, вскрытие и дренирование затеков с сохранением дренирующих латексных лигатур. Назначены антибактериальные препараты: метронидазол и ципрофлоксацин на длительный период времени. 31 августа 2023 г. (предварительно проведено обследование на туберкулез, маркеры вирусных гепатитов В и С) был инициирован курс терапии устекинумабом. После индукционного курса ГИБТ выполнена ликвидация seton.

Клинический диагноз

Основное заболевание – болезнь Крона в форме колита с перианальными проявлениями, хроническое непрерывное течение, пенетрирующая, обострение средней степени тяжести (сентябрь 2024 г.), стероидная зависимость, стероидная резистентность, распространенная, L2 В3 Р А2, внекишечные проявления в виде афтозного стоматита. ГИБТ устекинумабом с 31.08.2023.

Осложнения – передний свищ прямой кишки, задний транссфинктерный свищ; иссечение, дренирование и реконструкция свищей, вскрытие и дренирование затеков 23.08.2023.

Сопутствующая патология – ЗНО яичников (Кл III St Ic T1c N0M0), аднексэктомия слева, экстирпация матки с правыми придатками, оментэктомия; полихимиотерапия (2015 г.). Хронический гастрит *H. pylori* негативный, без атрофии, без кишечной метаплазии, стадия 0, степень I. Киста печени.

Показанием для начала ГИБТ стали следующие факторы негативного прогноза при БК: возраст пациента моложе 40 лет при установлении диагноза; распространенное поражение кишечника; потребность в назначении системных ГКС в дебюте; наличие перианальных поражений; глубокие язвы слизистой оболочки по эндоскопии; пенетрирующий фенотип БК; наличие ВКП в виде афтозного стоматита в дебюте заболевания.

В настоящее время пациентка получает поддерживающее лечение устекинумабом 90 мг подкожно каждые 8 недель. Пациентка периодически проходит все необходимые обследования, включая обследование на туберкулез, ВИЧ, вирусные гепатиты. Диагностирована клиническая и эндоскопическая ремиссия БК.

Заключение

За относительно короткий промежуток времени, с момента первого описания серии случаев заболевания до настоящего времени, достигнут существенный прогресс в ведении пациентов с БК. Контроль за течением заболевания осуществляется в соответствии с руководящими принципами STRIDE-II. Внедрение в клиническую практику биологических препаратов, безусловно, улучшило результаты лечения пациентов с БК. У пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза оптимальная терапевтическая последовательность состоит в раннем назначении ГИБП или таргетных иммуносупрессоров. Предложенная в Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с БК [4] стратификация с учетом факторов негативного прогноза является простым и перспективным инструментом управления с персонализированным подходом к ведению каждого больного. Применение максимально эффективной противовоспалительной терапии в период «окна возможности» до 18 месяцев – ключевой фактор, позволяющий достичь ремиссии либо минимальной активности БК путем подавления воспаления и предотвращения необратимых структурных повреждений стенки кишки и, как следствие, развития осложнений. При наличии показаний для эскалации терапии проводится подбор препарата с учетом индивидуальных особенностей пациента, его анамнестических данных, комплаентности, скорости развития ответа на препарат и, безусловно, их доступности. У пациентов с агрессивным течением заболевания или высоким риском плохого прогноза оптимальная терапевтическая последовательность состоит в подходе top-down. Выявление факторов неблагоприятного прогноза требует раннего вмешательства с применением иммунодепрессантов и биологических препаратов. Терапия устекинумабом может рассматриваться как оптимальная опция у пациентов с БК с факторами неблагоприятного прогноза.

Список литературы / References

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110 (9): 1324–1338.
2. Cosnes J, Cottan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002;8(4):244–250.

3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021; 160 (5): 1570–1583.
4. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колоректология.* 2023; 22 (3): 10–49. Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A., Vardanyan A.V., Nanaeva B.A., Adamyan V., Drapkina O.M., Namazonova-Baranova L.S., Razumovsky A. Yu., Revishvili A. Sh., Khaikov I.E., Shabunin A.V., Livzan A.A., Sazhin A.V., Timerbulatov V.M., Khlynova O.V., Abdalganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Aleksandrov T.L., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Anosov I.S., Bakulin I.G., Barysheva O. Yu., Bolikhov K.V., Veselov V.V., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Dolgushina A.I., Zhigalova T.N., Kagrananova A.V., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Kostenko N.V., Likutov A.A., Lomakina E.Y., Loranskaya I.D., Mingazov A.F., Moskalev A.I., Nazarov I.V., Nikifina N.V., Odintsova A.H., Omelyanovsky V.V., Osipenko M.F., Oshchepkov A.V., Pavlenko V.V., Poluektova E.A., Rodoman G.V., Segal A.M., Sitkin S.I., Skalinskaya M.I., Surkov A.N., Sushkov O.I., Tarasova L.V., Uspenskaya Yu.B., Frolov S.A., Chashkova E. Yu., Shifrin O.S., Shcherbakova O.V., Shchukina O.B., Shkurko T.V., Makarchuk P.A. *Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. Koloproktologia.* 2023; 22 (3): 10–49. <https://doi.org/10.133878/2073-7556-2023-22-3-10-49>
5. Crohn B.B. A pathologic and clinical entity. *Jama.* 1932; 99: 1323–1329.
6. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Med Times Gazette.* 1859; 2 (2): 264–265.
7. Smith M.S., Wakefield A.J. Crohn's disease: ancient and modern. *Postgraduate medical journal.* 1994; 70 (821): 149153.
8. Morgagni G. Seats and causes of diseases. *Candell AMaT.* 1769; 205.
9. Dzialiel T.K. Chronic interstitial enteritis. *The British Medical Journal.* 1913; 1068–1070.
10. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. 2014; 8 (5): 341–348.
11. Orrego F, Quintana C, Darwin's illness: a final diagnosis. 2007; 61 (1): 23–29.
12. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024; XX: 1–25.
13. Akobeng A.K, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews.* 2016; 9 (9): CD003715.
14. Kuenzig M.E, Rescote A, Kaplan G.G, et al. Budesonide for the induction and maintenance of remission in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis for the cochrane collaboration. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2018; 1 (4): 159–173.
15. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015 (10): CD000067.
16. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, et al. ECCO guidelines on inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2023; 17 (6): 827–854.
17. Colombel J.F, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New England journal of medicine.* 2010; 362 (15): 1383–1395.
18. Kozarek R.A, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Annals of internal medicine.* 1989; 110 (5): 353–356.
19. Совакина В.И., Бикбаева Г.Р., Третьякова Т.В. и др. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010; 3: 83–87. Sovalkin V.I., Bikbavova G.R., Tretyakova T.V., et al. Biological therapy of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2010; 3: 83–87. (In Russ.).
20. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet.* 2002; 359 (9317): 1541–1549.
21. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007; 132 (1): 52–65.
22. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl. J. Med.* 2007; 357 (3): 228–238.
23. Kestens C, van Oijen MGH, Mulder CLJ, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (7): 826–831.
24. Cullen G. SWITCHing Anti-TNF for Nonclinical Reasons? Think Again! *Inflammatory Bowel Diseases.* 2012; 18 (8): 1589–1590.
25. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. 2020; 37 (1): 364–380.
26. Sandborn W.J, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine.* 2013; 369 (8): 711–721.
27. Sands B.E, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014; 147 (3): 618–627.
28. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2019; 157 (4): 1007–1018.
29. Loffus E.V. Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2020; 52 (8): 1353–1365.
30. Casanova MJ, Chaparro M, Minguez M, et al. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2020; 26 (4): 606–616.
31. Loffus E.V. Jr, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine.* 2023; 388 (21): 1966–1980.
32. Song G.G., Lee Y.H. Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie.* 2018; 77 (7): 613–620.

33. Maqsood MH, Weber BN, Haberman RH. Cardiovascular and Venous Thromboembolic Risk With Janus Kinase Inhibitors in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *ACR Open Rheumatology*. 2022; 4 (10): 912–922.
34. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (2): 1946–1960.
35. Hanauer S.B., Sandborn WJ, Feagan BG. et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020; 14 (1): 23–32.
36. Sandborn W. J., Rebutck R., Wang Y. et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2022; 20 (3): 578–590.
37. Князев О. В., Щукина О. Б., Каграманова А. В. и др. Опыт применения устекинумаба у биоинвазивных пациентов с болезнью Крона, имеющих факторы неблагоприятного прогноза: реальная клиническая практика. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 30–40.
- Knyazev O. V., Shchukina O. B., Kagramanova A. V. et al. Experience with ustekinumab use in bioinvasive patients with Crohn's disease with unfavorable prognostic factors: real clinical practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2024; 20 (2): 30–40. (In Russ.).
38. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L. et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSO-LAR). *Journal of drugs in dermatology*. 2015; 14(7): 706–714.
39. Ghosh S, Feagan BG, Off E. et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis Through 5 Years in Crohn's Disease and 4 Years in Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2024; 18 (7): 1091–1101.
40. Sands B.E., Irving PM, Hoops T. et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *The Lancet*. 2022; 399 (10342): 2200–2211.
41. Vuyyuru SK, Solitano V, Narula N. et al. Pharmacological Therapies for the Management of Fistulizing Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024; 18 (4): 589–603.

Статья поступила / Received 11.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 15.10.2024
Принята в печать / Accepted 17.10.2024

Сведения об авторах

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, кафедры госпитальной терапии, эндокринологии¹, E-mail: galiya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования¹. E-mail: v_akhmedov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7603-8481

Третьякова Татьяна Валентиновна, врач-гастроэнтеролог, зав. гастроэнтерологическим отделением². E-mail: strekozaomsk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2663-0102

Пирожкова Алина Михайловна, студентка 5-го курса лечебного факультета¹. E-mail: alinulya16@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

² БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», г. Омск, Россия

Автор для переписки: Бикбавова Галия Равильевна. E-mail: galiya1976@mail.ru

Для цитирования: Бикбавова Г. Р., Ахмедов В. А., Третьякова Т. В., Пирожкова А. М. Ведение пациентов с болезнью Крона – от истории до современных подходов. *Медицинский алфавит*. 2024; (26): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-26-7-14>

About authors

Bikbavova Galiya R., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy, Endocrinology¹. E-mail: galiya1976@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9252-9152

Akhmedov Vadim A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education¹. E-mail: v_akhmedov@mail.ru ORCID: 0000-0002-7603-8481

Tretyakova Tatyana V., gastroenterologist, head of Gastroenterology Dept². E-mail: strekozaomsk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2663-0102

Pirozhkova Alina M., 5th-year student at Faculty of Medicine¹. E-mail: alinulya16@gmail.com

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

Corresponding author: Bikbavova Galiya R. E-mail: galiya1976@mail.ru

For citation: Bikbavova G. R., Akhmedov V. A., Tretyakova T. B., Pirozhkova A. M. Management of patients with Crohn's disease – from history to modern approaches. *Medical alphabef*. 2024; (26): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-26-7-14>

